Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg/Lahn
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer

Über die biologische Wirkung implantierter Hypophysenvorderlappensubstanz auf die Hoden infantiler weißer Mäuse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der
Hohen medizinischen Fakultät der
Universität Marburg

vorgelegt von
Erich Weishaar
aus Bergshausen

MARBURG/L. 1936

Druck von Thiele & Schwarz, Kassel-Wilhelmshöhe

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Angenommen von der medizinischen
Fakultät am 12. Juni 1936
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Referent: Professor H. O. Neumann
Korreferent: Geh. Rat E. Kehrer

Meinen Eltern

Inhaltsangabe

Einleitung 1

I. Angaben aus der Literatur über Transplantationen von Hypophysensubstanz

A. Versuche mit negativem Ergebnis 2
B. Versuche mit positivem Ergebnis 4

II. Angaben aus der Literatur über Versuche mit Drüsenextrakten 7

Anhang: Überblick über die Histologie und Entwicklung des Hodens bei der weißen Maus 9

III. Angaben aus der Literatur über Versuche mit Schwangeren-Urin

A. Injektionen von nativem Urin 10
B. Versuche mit Urinextrakten und technischen Präparaten (Prolan etc.) 12

Versuche mit Prolan A und Prolan B 18

IV. Eigene Untersuchungen über die Wirkung von transplantierten männlichen und weiblichen Hypophysen auf die Gonaden infantiler männlicher Mäuse 21

Beurteilung der Versuchsergebnisse 32

V. Zusammenfassung 34

Literaturverzeichnis 37

Inhaltsangabe

Einleitung

Bei ihren Studien über die Wirkungsweise des Ovarialhormons entdeckten *Aschheim und Zondek (1927)*, daß es durch Implantation von Hypophysenvorderlappengewebe gelingt, die Ovarialtätigkeit bei immaturen Mäusen in Gang zu bringen. Die Ovarien der Tiere waren nach Implantation solcher Substanzen vergrößert und zeigten stellenweise helle Bläschen, kleine Blutungen und gelbe Punkte (Corpora lutea).

Bereits 1916 hatte *Goetzsch* nach wochenlanger Fütterung mit Hypophysengewebe Reifungserscheinungen an den Ovarien seiner Versuchstiere beobachtet. Doch waren diese Tiere bis zu 72 Tage alt, so daß wegen des vorgeschrittenen Alters den Versuchen keine exakte Beweiskraft zugesprochen werden konnte.

Aschheim und Zondek stellten auf Grund ihrer Versuche für die Tätigkeit der Ovarien folgende Sätze auf:

Die Ovarialtätigkeit beim infantilen Tier läßt sich allein durch die Implantation von Hypophysengewebe in Gang bringen . . . Der Resorption der wirksamen Bestandteile folgt das vorzeitige Erwachen der Ovarialtätigkeit . . . Diese Substanz, das Hypophysenvorderlappenhormon, ist bei Mensch und Tier identisch . . . Es findet sich sowohl in der Hypophyse des männlichen wie des weiblichen Organismus . . . Der Hypophysenvorderlappen ist der Motor der Sexualfunktion . . .

Das Hypophysenvorderlappenhormon ist das allgemeine, übergeordnete, geschlechtsunspezifische Sexualhormon . . .

Doch konnten diese Sätze bei allen Bemühungen für die infantile männliche Keimdrüse nicht eindeutig bestätigt werden. Das Hypophysenvorderlappenhormon erwies sich keineswegs als einwandfrei und zuverlässig arbeitender „Motor der Sexualfunktion" beim jungen Männchen.

I. Angaben aus der Literatur über Transplantationen von Hypophysensubstanz:

A. Versuche mit negativem Ergebnis

I A. Gegenüber den klaren Bildern, die *Aschheim und Zondek* nacl der Implantation von Hypophysenvorderlappen(H.V.L.)substanz am Genitalapparat der infantilen Weibchen beobachten konnten, berichtete bereits 1928 *Zondek* über analoge Versuche an jungen Männchen, die aber „keine eindeutigen Resultate" gebracht hatten. Auch die Auffindung und Darstellung der gonadotropen H.V.L.Substanzen im Urin der schwangeren Frau mit ihrer so bedeutsamen Auswirkung in Form der Frühschwangerschaftsdiagnose brachte hier keine Aenderung. Es konnten weder mit nativem Urin, noch mit den Extraktstoffen am infantilen Hoden den „Ovarien vergleichbare, so in die Augen fallende Veränderungen" erzielt werden. Es zeigte sich lediglich eine geringe Gewichtszunahme der Hoden und eine mäßige Vergrößerung der sexuellen Nebenorgane. Nie konnte eine einwandfreie, vorzeitige Spermiogenese beobachtet werden.

Die große Zahl der Nachuntersucher konnte ebenfalls keine einheitliche Formel für die Wirkung der Hypophysenstoffe auf die juvenile männliche Keimdrüse feststellen.

So berichtet *Biedl (1927)* über seine Versuche an jungen männlichen und weiblichen Ratten, denen er gleichgroße Mengen Hypophysensubstanz implantiert hatte. Bereits nach 5—6 Tagen waren die Testikel der Versuchstiere an Größe und Gewicht hinter den unbehandelten Kontrolltieren zurückgeblieben. In der Beurteilung dieser Versuche sagte *Biedl:* diese Ergebnisse sprechen dagegen, daß man im H.V.L. den Motor der Sexualfunktion erblicken darf. Neben den fördernden Einflüssen auf die weibliche Keimdrüse verdient der hemmende Einfluß auf die männliche Gonade besonderes Interesse.

Smith und Engle (1927/28) hatten infantilen und ausgewachsenen Ratten und Mäusen täglich frische Hypophysenteilchen von Ratten, Mäusen, Meerschweinschen, Kaninchen etc. implantiert. Sie berichten —ähnlich wie *Aschheim und Zondek* —, daß das Genitalsystem junger Männchen nicht ganz so prompt reagiere wie das der Weibchen. Die Hoden zeigten eine größere Variabilität in der Reaktion als die Ovarien. Erwachsene Männchen wiesen lediglich eine vielleicht gesteigerte Libido auf. — Bemerkenswert ist der Hinweis, daß Tauben-

hypophysen sich als unwirksam erwiesen hätten. Weiterhin brachten *Smith* und *Engle* eine Bestätigung der schon bekannten Tatsache, daß die sexuellen Ausfallerscheinungen nach Entfernung der Hypophyse *(Cushing* 1909, *Aschner* 1912, *Ascoli* und *Legnani* 1912, *M. Rusconi* 1932, *Möller* und *Christensen* 1933, *G. Großer* und *E. Wehefritz* (1934) durch Implantation von H.V.L.Gewebe behoben werden können und eine bereits darniederliegende Spermiogenese erneut auftreten kann.

Borst und *Gostimirovicz* (1930) sahen nach Implantation von 0,003 bis 0,007 g H.V.L.Substanz eine rege mitotische Teilung der Spermatogonien eintreten; die Hodenkanälchen zeigten Lumenbildung und stellenweise waren Riesenzellen (Symplasmen) sowie Loslösung von Zellen zu erkennen. Niemals fanden sich jedoch in den Hoden der Versuchstiere Anzeichen für eine vorzeitige Spermiogenese. Ja, *Borst* und *Gostimirovicz* faßten die Symplasmenbildung und Ablösung von Zellen als Ausdruck einer Schädigung, die das Keimgewebe getroffen hat, auf. Die sexuellen Nebenorgane (Samenblase etc.) wurden auffällig und „konstant" vergrößert gefunden.

Die französischen Autoren *Brouha und Simonnet (1931)* fanden nach Implantationsversuchen mit H.V.L.Gewebe an den Genitalien infantiler Nager eine Vergrößerung der akzessorischen Organe. Erst nach längerer Behandlung war an den Hoden eine geringe Gewichtszunahme festzustellen. Doch war diese nie so hochgradig wie die der Ovarien. Am Genitale erwachsener Tiere wurden nie strukturelle Veränderungen bemerkt.

Evans und Simpson (1931) implantierten die Hyphophysen von kastrierten Tieren und beobachteten danach ein vermehrtes Wachstum der akzessorischen Organe und gesteigerte Libido.

Aehnliche Angaben machten *Evans und Long* (1931). Sie berichteten ebenfalls über gesteigertes Wachstum der Nebenorgane und erhöhte Libido.

Moore und Price stellten nach Implantationen artgleicher Hypophysen auf unreife Ratten eine kaum nennenswerte Vergrößerung der Hoden fest (1931). Auf den histologischen Schnitten war eine bedeutende Zunahme des interstitiellen Gewebes zu erkennen, aber keine Beschleunigung der Samenzellreifung. Wieder war eine Vergrößerung der Samenblase und Prostata unverkennbar. *Moore und Price* deuteten ihre Versuche folgendermaßen: die Keimdrüse funktioniert nur, wenn sie durch Stoffe stimuliert wird, die n o r m a l e r w e i s e durch die Tätigkeit der Hypophyse bereitgestellt und die in wechselseitiger Kontrolle gebildet werden.

Kunichige Takaichi (1931) sah nach der Implantation von H.V.L.-Stückchen eine Anschwellung der Samenblasen sowie geringe Wu-

cherung der Hodenzwischenzellen eintreten. Versuche mit Urinextraktstoffen brachten andere Resultate, die er mit „verschiedenartiger Reaktionsweise" zu erklären versuchte.

Morozumi (1932) applicierte jungen Ratten täglich 2 mal 0,05 bis 0,25 g eines Drüsenbreies. Nach 10 Tagen konnte er nur eine Zunahme des Hodengewichtes feststellen; auch Prostata und Samenblasen hatten gegenüber den Kontrolltieren an Gewicht zugenommen. Waren die Tiere vorher kastriert worden, so blieb jede Wirkung auf die Nebenorgane aus.

Seit 1927 befaßte sich *H. O. Neumann* mit dem Problem, die Wirkung des transplantierten Hypophysengewebes auf die Genitalorgane junger männlicher Mäuse zu klären. Er konnte jedoch keinerlei Besonderheiten finden (1931). Ebenso ergaben die unter Anleitung von *H. O. Neumann* angestellten Untersuchungen *Bock's* keinerlei Zeichen, die auf eine Hormonwirkung hätten bezogen werden müssen. Nur an wenigen Versuchstieren konnte *Bock* eine gewisse Steigerung der Samenzellteilungen und eine geringe Hypertrophie der akzidentellen Organe erkennen.

B. Versuche mit positivem Ergebnis

Aus den bisher referierten Mitteilungen der Literatur ergab sich keine Förderung der Hodenentwicklung; doch fehlt es nicht an Berichten über Versuche, die gerade eine Förderung der Keimdrüse und vorzeitig ausgelöste Spermiogenese hervorheben.

Im Jahre 1927 veröffentlichten *Smith* und *Engle* weitere Versuchsergebnisse. Die Autoren hatten jetzt artgleiche Hypophysen auf infantile Ratten überpflanzt. Es gelang auf diesem Wege, bei den Tieren die Geschlechtsreife frühzeitig herbeizuführen, während die Kontrolltiere einen solchen Reifegrad noch nicht erreicht hatten. Eines dieser Versuchstiere paarte sich bereits am 19. Lebenstage! — Im Verlaufe der Untersuchungen konnten *Smith* und sein Mitarbeiter (1933) die interessante Feststellung machen, daß der Hypophysenvorderlappen des ausgewachsenen Kaninchenbockes stärkere gonadotrope Wirkung entfalten könne als die Hypophyse eines nulliparen Weibchen.

Oskar *Riddle* (1928) konnte mit täglichen Homoiotransplantationen von frischem H.V.L.Gewebe nicht nur das Körperwachstum günstig beeinflussen, sondern auch dem Wachstum der Hoden einen starken Impuls erteilen.

Einwandfreie Förderung der Hodenentwicklung beobachteten *Voß und Loewe* (1928) nach der Implantation von H.V.L. vom Schaf. Es genügte die Menge von 0,02 g Drüsensubstanz, um bei der infantilen 5 g schweren Maus frühzeitige Spermatogenese mit Ausbildung von

Spermatozoen zu erreichen. Die Wirkstoffe des Transplantates hatten also einen deutlich stimulierenden Einfluß auf die Entwicklung des Hodens gehabt; das gleichzeitig gesteigerte Wachstum der übrigen Teile des männlichen Genitaltraktes sahen *Voß und Loewe* als sekundäre Folge der primär beschleunigten Hodenentwicklung an.

Bei Meerschweinchen ist, wie *Watrin* (1929) berichtet, die Implantation artgleicher Hypophysen ein geeigneter und rascher Weg, um die Genitalfunktion des noch „präpubertalen" Tieres in Gang zu bringen. Er hebt die Artgleichheit ausdrücklich hervor, denn nach Versuchen mit nicht artgleichem Drüsengewebe sah er häufig negative oder wechselnde Resultate. Auf derartig unterschiedliche Wirkung hatte auch *Zavadovsky* (1930) schon hingewiesen; allerdings hatte er mit invantilen Weibchen gearbeitet.

Zu den eben erwähnten Versuchen waren die Organe erwachsener Tiere verwandt worden.

Die Untersuchungen von *Siegmund und Mahnert* (1928), sowie von *Schultze-Rhonhof* (1933) ergaben, daß auch der Hirnanhang des neugeborenen Tieres und Menschen wie auch des Feten bis hinab zum 5. Lunarmonat gonadotrope Stoffe enthalte.

Domm (1931) arbeitete mit jungen Hähnen. Er sah nach Implantationen von artgleichem Hypophysengewebe eine deutliche Vergrößerung der Hoden; die Durchmesser der Kanälchen erschienen weiter und die Spermatogenese hatte einwandfrei eingesetzt. Entsprechend dieser deutlichen Anregung der Hodenfunktion trat auch die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale stärker hervor: gesteigertes Wachtum der Kämme, die Tiere begannen zeitiger zu krähen und der Paarungstrieb erwachte.

Auch *Schokaert* konnte bei seinen Versuchen wirkliche Frühreife erzielen (1930/31). Nach Zuführung frischer Ochsenhypophysen hatten die Hoden einer 50 Tage alten Ente beträchtlich an Größe zugenommen, und es waren mit Sicherheit lebende Spermatozoen nachzuweisen!

Reiß, Pick und Winter (1933) konnten in ihren Versuchen die Ergebnisse *Domms* nochmals bestätigen. Sie hatten junge Hähne mit einer Emulsion aus H.V.L. behandelt. Es kam hierauf zu stark gesteigertem Wachstum der Testes — ihr Gewicht betrug das zehnfache der Kontrolltiere! — Die Spermiogenese begann lebhaft, und die Kämme dieser Tiere waren deutlich gewachsen! —

Im Jahre 1934 bestätigte der japanische Autor *Tsunoda* diese Ergebnisse. Er hob die nach der Applikation von Drüsenbrei und -substanz eintretende Atrophie der Thymusdrüse neben dem erhöhten Wachstum der Testikel und der verfrühten Ausreifung der Samenkanälchen besonders hervor.

Auch an der hiesigen Universitäts-Frauenklinik ruhten die Versuche nicht, die Wirkung des H.V.L. auf die männliche infantile Gonade klarzulegen.

Unter Anleitung von *H. O. Neumann* untersuchte *Grüber* (1934/35) die Wirkung von Roh-Prolan (F.P. 795 I. G. Farben) und H.V.L.-Trockensubstanz (ebenfalls I. G.) auf infantile männliche Mäuse. Hier seien zunächst nur seine Versuche mit Implantation der Trockensubstanz wiedergegeben.

Tieren des gleichen Wurfs wurde die komprimierte H.V.L.-Substanz in eine Rückenhauttasche eingepflanzt. Die verwandten Mengen waren genau ausgewogen worden.

In der ersten Serie wurden 22 Tage alte Mäuse verwandt und ihnen 10 bzw. 30 mg der leicht komprimierten Substanz implantiert. Bei Versuchsende unterschieden sich die Versuchstiere in keiner Weise von den Kontrolltieren. Mikroskopisch wurde in den Hoden — sowohl der Versuchs- wie Kontrolltiere — lebhafte Teilung gefunden, nirgends aber Zeichen einer Schädigung, wie sie nach der Behandlung mit Prolanstoffen aufgetreten waren.

Leider finden sich über das Alter der Tiere der 2. Versuchsserie keine genauen Angaben, dem Gewicht nach dürften sie etwas jünger gewesen sein.

Dann erhielten Mäuse nach gleicher Methode 50 mg. Auch diesmal waren bei Versuchsende äußerlich keine Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltieren erkennbar. Wohl aber im histologischen Bild der Hoden! — Es konnten deutlich in den Hoden der Versuchstiere wohl ausgebildete Samenfäden beobachtet werden. Hin und wieder sah *Grüber* auch Symplasmenbildung.

Angefügt sei hier eine Mitteilung des japanischen Autors *Yasumuto* (1933). Yasumuto hatte bei seinen H.V.L.-Transplantationen auf junge weibliche Mäuse gefunden, daß die Hypophysen weiblicher Tiere am Genitaltrakt der Versuchstiere stärkere Reaktionen auszulösen vermochten als die Drüsen, die von männlichen Tieren stammten. Weiterhin konnte er Unterschiede im Hormongehalt der Hypophysen bei verschiedenen Tierrassen festtellen. Ihm erwiesen sich die Drüsen der Kaninchen am stärksten wirksam, während mit Affenhypophyse nur eine wesentlich geringere Reaktion zu erzielen war. Sie mußte also gegenüber einer Kaninchendrüse weniger wirksame Hormonsubstanzen enthalten.

II. Angaben aus der Literatur über Versuche mit Drüsenextrakten

Bei weiteren zahlreichen Untersuchungen wurde nun nicht mit Hypophysensubstanz, sondern mit Extraktstoffen aus frischen Drüsen gearbeitete.

Bearbeitungen liegen u. a. vor von: *Steinach und Khun* (1928), *Evans und Simpson* (1929), *Watrin* (1929), *Belawenetz* (1930), *Brouha und Simonnet* (1930), *Reiß und Mitarbeiter* (1931), *Engle* (1932), *Schokaert* (1933), *O. Riddle und Mitarbeiter* (1933), *Leonard* (1933).

Steinach und Khun stellten aus frischen Rinderhypophysen einen wässerigen Extrakt her, den sie immaturen, männlichen Ratten im Alter von 5 Wochen täglich injicierten. Bereits nach 10 bis 12 Injektionen konnten sie eine „psychische und somatische Frühreife" beobachten, die mit „allen funktionellen Folgeerscheinungen einen äußerst vorstellbaren Grad" erreicht hatte. Die Wiener Autoren lehnten jedoch die Formulierung *Aschheims* und *Zondeks* ab, da nämlich den Wirkstoffen die „ein übergeordnetes, allgemeines, geschlechtsunspecifisches Sexualhormon kennzeichnende Wirkung auf den Kastraten fehle". — Das histologische Bild der Versuchshoden zeigte eine auffällige Zunahme der Leydigschen Zellelemente: die einzelnen Zellen zudem zeigten einen großen, stark granulierten Protoplasmahof.

Evans und Simpson (1928) behandelten 21 Tage alte Ratten zwei Monate lang mit einem alkalischen Extrakt aus Hypophysenvorderlappen. Es trat wohl allgemeiner Riesenwuchs ein, der aber die Hoden nicht mitbetraf. — *Evans* und *Simpson* glaubten, daß in sauren Extrakten die wachstumshemmenden, aber die Entwicklung der Hoden fördernden Stoffe enthalten wären.

Neben den schon oben erwähnten Implantationsversuchen studierte *Watrin* (1929) auch die Wirkung von H.V.L.-Extrakten. Sie erwiesen sich jedoch als unwirksam und es gelang nicht, durch Injektion solcher Extrakte eine Pubertas präcox beim infantilen Meerschweinchen herbeizuführen.

Belawenetz (1930) applicierte jungen Ratten einen H.V.L.-Extrakt; schon nach der Einwirkung kleiner Dosen konnte er eine weit fortgeschrittene Hodenentwicklung und vorzeitige Reife mit Erwachen des Sexualtriebes und der Begattungsfähigkeit feststellen. Die histologische Untersuchung der Hoden bot folgendes Bild: die Blutgefäße waren strotzend mit Blut gefüllt, in den Hodenkanälchen fanden sich zahlreiche Mitosen und alle Stadien der Spermiogenese, die bei den gleichaltrigen Kontrolltieren nie zur Beobachtung kamen.

Brouha und Simonnet (1930) stellten im Verlaufe ihrer Untersuchungen drei verschieden wirksame Extrakte aus Hypophysen her:

1. einen mit wässerigem Alkohol gewonnenen Extrakt; er zeichnete sich durch besonders starke „gonadotrope" Wirkung aus;
2. einen mit alkalischen Lösungen hergestellten Extrakt, in dem besonders die „somatotropen Luteinisierungs-Wirkstoffe" nachgewiesen werden konnten;
3. einen die Entwicklung der Hoden deutlich hemmenden Extrakt, den sie mit Lipoid-Lösungsmitteln (Aether, Aceton etc.) gewinnen konnten.

Nach etwa 15 Einspritzungen des „gonadotropen" Wirkstoffes hatten nach den Angaben von *Brouha* und *Simonnet* die Hoden der jetzt 38 Tage alten Versuchstiere einen Reifegrad erreicht, wie er sonst bei Tieren im Alter von 100 Tagen gefunden wird.

Reiß und seine Mitarbeiter (1931) gaben als Ergebnis der Behandlung junger Ratten mit einem alkalischen Extrakt aus HVL.-Substanzen eine vermehrte Lipoideinlagerung in die Zellen des generativen Epithels und die Leydig'schen Zellelemente an.

Nach *Engle* (1932) hatte die Injektion eines Vorderlappenextraktes bei jungen Ratten und Affen eine nur geringe Vermehrung des interstitiellen Gewebes zur Folge; eine Beschleunigung der Spermatogenese war bei keinem Versuchstier nachweisbar!

Vergleichende Untersuchungen *Schokaert's* (1933) über die unterschiedliche Wirkung von Organ- und Urinextrakten hatten folgendes interessante Ergebnis:

Im Rattenversuch erwies sich der Schwangeren-Urinextrakt etwa zweimal so wirksam wie ein Hypophysenextrakt, gemessen am Wachstum und der Entwicklung der Testikel.

Beim Versuch mit jungen Hähnchen zeigte sich der Urinextrakt völlig unwirksam, während mit den H.V.L.-Wirkstoffen neben der deutlichen Vergrößerung der Hoden auch ein reges Einsetzen der Spermiogenese erzielt werden konnte. Auch das Wachstum der Kämme wurde gleichzeitig kräftig angeregt. — Der Autor zog aus diesen Ergebnissen den zwingenden Schluß: die benutzten gonadotropen Wirkstoffe können nicht identisch sein! —

Riddle und seine Mitarbeiter (1933) sahen nach Applikation von H.V.L.-Extrakten eine Hypertrophie der Genitalorgane eintreten; doch kam diese Wirkung nicht allen zur Verwendung gelangten Extrakten zu.

Leonard (1933) konnte zeigen, daß ein Extrakt aus menschlicher Hypophyse bedeutend wirksamer wäre als die Urinextrakte. Infantile Leghornhähnchen reagierten auf eine Behandlung mit derartigem Drüsenextrakt mit deutlich angeregter Hodenentwicklung, während eine Behandlung mit Urinextraktstoffen völlig wirkungslos blieb.

Kurzer Ueberblick über die Histologie und Entwicklung des Hodens bei der weißen Maus.

Hermann teilte in seiner 1889 erschienenen Arbeit „Ueber die post foetale Histogenese des Hodens der weißen Maus" diese in drei Abschnitte ein:

1. Abschnitt: reicht bis zum Alter von 15 bis 16 Tagen; im Hoden finden sich die Spermatocyten.

2. Abschnitt: reicht etwa bis zum 28. Tage; jetzt wandeln sich die Spermatocyten allmählich in Spermiden um. Und schließlich im

3. Abschnitt wird diese Entwicklung abgeschlossen, es finden sich bereits Spermatozoen. Dabei bleibt die Frage offen, ob diese bereits befruchtungsfähig sind.

Ganz ähnlich unterschied *Saller* (1930) in der Hodenentwicklung einer weißen Maus drei Zyklen:

1. Zyklus: reicht bis zum 15. Lebenstag. Die Hoden sind in diesem Abschnitt ihrer Entwicklung noch ohne Zeichen einer Samenzellreifung.

2. Zyklus: vom 16. Lebenstag bis zur 6. Woche reichend. Hier findet man den Hoden schließlich in lebhafter Reifung, vom 35. Tage an zählt *Saller* den

3. Zyklus: von diesem Zeitpunkt an ist der Hoden als reif anzusehen.

Diese Arbeiten blieben zunächst in der Hormonforschung unbeachtet. Man nahm als Gradmesser für den zu erwartenden Entwicklungsstand der Keimdrüse statt des Alters das Gewicht der Tiere, bis 1930 *Borst und Gostimirovicz* auf die oft recht beträchtlichen Unterschiede zwischen Körpergewicht und Hodenentwicklung hinwiesen und einzig das Alter der Tiere als Grundlage für vergleichende Studien in der Keimdrüsenforschung bezeichneten.

Die von *Borst und Gostimirovicz* getroffene Einteilung der Hodenentwicklung unterscheidet sich etwas von den eben erwähnten. Sie teilen die Hodenreifung in drei Altersklassen ein:

1. Altersklasse umfaßt die Tiere bis zum Alter von 26 Tagen. Die Keimdrüse ist noch unreif.

2. Alterklasse: hierher werden die Tiere im Alter von 26 bis 40 Tagen gerechnet. Dieser Klasse entspricht die „reifende Keimdrüse'. Endlich die

3. Altersklasse: hierzu gehören die über 40 Tage alten Tiere, deren Keimdrüse jetzt „vollreif" geworden ist.

Diese *Borst'sche* Einteilung ist wohl heute einheitlich zur Grundlage der Keimdrüsen-Hormonforschung geworden. Doch gilt es hier die mitunter recht große biologische Schwankungsbreite zu beachten. Wie groß diese sein kann, geht aus Mitteilungen von *Borst-Gostimirovicz* und *Saller* hervor. *Borst* und sein Mitarbeiter fanden im Hoden einer erst 27 Tage alten Maus bereits Spermatozoen, während *Saller* bei einem 39 Tage alten Tier vergeblich nach Spermien suchte. Ebenfalls *H. Stieve* fand bei 7 Wochen alten Tieren noch keine Spermatozoen!

III. Angaben aus der Literatur über Versuche mit Schwangeren-Urin

A. Injektion von nativem Urin

III A. Nachdem es *Aschheim und Zondek* gelungen war, am infantilen weiblichen Tier ein gleiches Ergebnis, wie es die Implantation von Drüsensubstanz ergeben hatte, auch durch Injektionen von Urin schwangeren Frauen zu erzielen, ruhten die Versuche nicht, am Hoden den Ovarien vergleichbare Ergebnisse zu erhalten; ja, wenn möglich, eine Schwangerschaftsreaktion an jungen Männchen auszuarbeiten. Es zeigte sich aber, daß für den Hoden andere Gesetze gelten mußten, denn keine der angegebenen Methoden erwies sich auch nur annähernd so verläßlich wie die Original-Reaktion am infantilen Weibchen.

Brouha und Simonnet (1928) sahen nach täglicher Injektion von 0,1 bis 0,6 ccm Gravidenurin eine bedeutende Größenzunahme der akzessorischen Genitalorgane neben einem weniger deutlich gesteigerten Wachstum der Testes. Auf diesen Befunden wollten sie ihre der Aschheim-Zondek'schen Reaktion analoge Schwangerschaftsreaktion mit infantilen Männchen aufbauen.

Ebenso stellte *Engle* (1930) nach Injektion von Schwangerenurin ein erhöhtes Wachstum der Samenblasen, der Prostata und des Penis fest. Der Hoden wurde durch diese Injektionen nicht angeregt; im histologischen Bild konnte nirgends eine Förderung, vielmehr eine gewisse Schädigung des Keimepithels erkannt werden.

Bourg wollte wiederum die nach der Behandlung mit Graviden-Urin beobachtete Schwellung der Samenblasen zur Schwangerschaftsdiagnose verwerten (1930). — Ebenso schlug *E. J. Kraus (1930)* vor, junge Mausböcke mit Urin zu spritzen und die hierauf eintretende Vergrößerung der Samenblasen als Test zur Schwangerschaftsdiagnose zu benutzen.

Aus dem gleichen Grunde hielt auch *Stricker* (1931) junge männliche Mäuse für geeignete Testtiere. Er fand weiterhin nach den Urininjektionen auch eine Beeinflussung des Keimgewebes. Es befand sich in reger Teilung; jedoch reichte der Impuls, den offenbar die Spermatogonien und Spermatocyten durch die Injektion erhalten hatten, nicht bis zur Ausbildung von reifen Spermatozoen. Auf dem histologischen Bild bot sich lediglich ein „unruhiges" Bild. Die manchmal erkennbare Loslösung und die Symplasmenbildung hielt *Stricker* für Zeichen einer Schädigung des Keimgewebes. In der Zwischensubstanz waren keine Veränderungen nachzuweisen. Abschließend sagte *Stricker:* es lasse sich die Wirkung am Hoden doch nicht mit

der am Ovarium vergleichen; man könne höchstens von einer gewissen Anregung des Keimepithels sprechen.

Die von *Czyzak und Prochorow* 1931 ausgearbeitete Methode einer Schwangerschafts-Reaktion war auf der von ihnen beobachteten regen Teilung der Spermatogonien und Spermatocyten nach Einwirkung von insgesamt 2,4 ccm Schwangerenharn aufgebaut. Bei noch so lebhafter Teilung kam es jedoch niemals zur Ausbildung reifer Samenfäden. Die Autoren erklärten diese Tatsache mit einer doch irgendwie erfolgten Schädigung der reifenden Samenzellen, die es verhindere, daß der Reifungsprozeß bis zum Ende durchgeführt werden könne; auch in der auffallend schwachen Färbbarkeit der Zellen sahen sie den Ausdruck dieser Schädigung des empfindlichen Keimepithels. Am Interstitium konnten sie keine Einwirkung feststellen und erst größere Mengen setzten am Keimepithel größere Schäden, wie Loslösung von Zellen.

Aus dem Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik in Marburg berichtete 1931 *H. Bock* über Versuche mit Schwangeren-Urin; er faßte seine Ergebnisse wie folgt zusammen:

Urin aus dem 3. Monat einer Schwangerschaft bewirkte am infantilen Genitalapparat eine Vergrößerung der Samenblasen und der Prostata um das 5- bis 6fache. Eine uncharakteristische Vermehrung der Zwischensubstanz fand sich auch bei den Kontrolltieren.

Urin aus dem 8. Monat einer Schwangerschaft brachte keine „absolut einheitlichen Resultate"; fünf der Versuchstiere ließen zwar eine Vergrößerung der Samenblasen und Prostata erkennen, die jedoch bei drei weiteren Versuchstieren gänzlich vermißt wurde. Einige Hoden boten mikroskopisch Zeichen der Reifung, bei anderen fehlten diese wiederum.

Noch unklarer wurden die Befunde Bocks, wenn Urin aus dem 9. Monat der Gravidität gespritzt wurde. — Den nahe liegenden Einwand, der erhöhte Gehalt an Ovarialhormon verwische die Wirkung des H.V.-Hormons, läßt *Bock* nicht gelten, da ja auch Allgemeinschäden ähnliche Bilder machen könnten. Eine Wiederholung des Versuchs mit stärkeren Dosen brachte „mitunter" alle Zeichen der beginnenden Reifung. Bock rechnet auch das vermehrte Auftreten von Zwischenzellen hierher.

Diese Arbeit war noch auf der später als irrig erkannten Grundlage des Körpergewichts der Tiere als Vergleichsbasis aufgebaut. Ihre Befunde sind daher nur mit Kritik zu verwerten. — So wogen die Tiere der letzten Versuchsserien im Durchschnitt über 10 g; dieses Gewicht wird im allgemeinen erst bei Abschluß der 2. Altersklasse erreicht, in der „beginnende Reife" den Normalbefund darstellt.

Gleichfalls aus dem Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik in Marburg stammten die Veröffentlichungen von *H. O. Neumann* (1931), der sich eingehend mit der Frage der Wirkung des Graviden-Urins auf die juvenile männliche Keimdrüse befaßt hatte. *Neumann* sah nach Urininjektionen vereinzelt eine Vermehrung der Zwischensubstanz, nie aber einen deutlichen Unterschied im Reifegrad. Die Samenblasen und Prostota, auch der Penis, wurden stets vergrößert gefunden. Da aber gleiche Bilder auch nach Behandlung mit Urin von sicher nicht schwangeren Frauen gesehen wurden, — der verwandte Urin stammte z. B. von Klimakterischen oder von an Genitalkarcinomen erkrankten Frauen, — lehnt *Neumann* solche Methoden als uncharakteristisch für eine verläßliche Schwangerschaftsdiagnose ab.

Colombi (1931) konnte an jungen Mausböcken nur vermehrten Lipoidgehalt bei allgemeiner Zunahme des interstitiellen Gewebes als Folge der Urininjektionen feststellen; das germinative Epithel war nicht beeinflußt worden.

Geréb (1931) hatte für seine Versuche junge, 16 bis 20 Tage alte, Mausböcke verwandt und ihnen Urin von Graviden (mens IV—X) eingespritzt. Er konnte über „frühzeitige Spermiogenese", die in jedem Falle bei den Kontrolltieren vermißt wurde, berichten; er hatte nirgends Zeichen einer Entwicklungshemmung gefunden.

Kunichige Takaichi (1931) sah nach Urininjektionen hochgradige Wucherung des interstitiellen Gewebes und Anschwellung der Samenblasen. — Aus weiteren Versuchen an weiblichen Ratten folgert er: die Wirkstoffe in Urin und H.V.L. sind nicht identisch.

Engle (1932) kam auf Grund seiner Versuche an jungen Ratten und Affen zu der Ansicht, daß ein Urinextrakt das Wachstum des interstitiellen Gewebes stärker anrege als ein Drüsenextrakt.

Auch *Loeb* (1933) hob die unterschiedliche Wirkung von Urin und sauren Drüsenextrakten hervor.

Jungen Meerschweinchen injicierte *Fukushima* (1933) Graviden-Urin intrakardial und subkutan. Nur bei einem Teil der Versuchstiere zeigte sich eine unsichere Größenzunahme der Hoden. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den Angaben von *Joél* und *Constantin,* die 6- bis 8fache Volumenzunahmen gefunden hatten. *Fukushima* führte die verminderte Wirksamkeit des für seine Versuche verwandten Urins auf gesteigerten Gehalt an Ovarialhormon zurück.

B. Versuche mit Urin-Extrakten und technischen Präparaten (Prolan ect.)

Bei den Versuchen mit nativem Urin konnte man häufiger dem Einwand begegnen, der gegen Ende der Schwangerschaft zunehmende Gehalt an Ovarialhormon störe die Wirkung der Hypophysen-

stoffe. Um diesen Faktor aus dem Urin zu entfernen, wurden mittels verschiedenster Methoden Urinextrakte gewonnen, die keine die Entwicklung der männlichen Keimdrüse hemmenden Beimengungen (Ovarialhormon) mehr enthalten sollten.

Diese eng miteinander verwandten und ineinander übergehenden Fragen wurden von zahlreichen Autoren eingehend bearbeitet. Aus der Vielzahl der Veröffentlichungen seien folgende herausgenommen: *Aschheim und Zondek* (1927—29/30), *Botschkareff* (1929), *Boeters* (1930), *Borst und Mitarbeiter* (1930/32), *De Jongh und Mitarbeiter* (1930/31), *H. O. Neumann* (1930/31), *E. J. Kraus* (1931), *H. Bock* (1931), *Moore und Price* (1931), *Fukushima* (1931), *Reiß und Mitarbeiter* (1931), *Lucarelli* (1932), *Rabinovicz* (1932), *Ignazio* (1933), *Schokaert* (1933), *Pesenecker* (1933), *Geiger* (1934), *Hamburger* (1934), *Grüber* (1935).

Fast übereinstimmend hoben viele der Autoren die Größenzunahme der akzidentellen Geschlechtsorgane hervor; hin und wieder fand man auch das Zwischengewebe deutlich gewuchert. Am Keimgewebe boten sich nur ganz vereinzelt Zeichen dafür, daß die Zufuhr der Prolansubstanzen die Entwicklung gefördert hatte und vorzeitige Reifungserscheinungen festzustellen waren. Auch mit massiven Dosen ließ sich hier nichts erzwingen, vielmehr traten dann deutliche Anzeichen einer Schädigung des Keimgewebes hervor.

Botschkareff berichtete 1929, er habe nach Zufuhr des nach *„Aschheim* und *Zondek* hergestellten Hormons" eine nur unbedeutende Vergrößerung der Hoden, wohl aber ganz einwandfreie Vergrößerung der Samenblasen beobachtet. Erwachsene Tiere wurden in keiner Weise beeinflußt.

Boeters (1930) sprach auf Grund seiner Prolanversuche die Vermutung aus: der Hoden müsse wohl resistenter gegen Prolan sein als das Ovarium; er dachte dabei an eine vielleicht doch vorhandene Geschlechtsspezifität des H.V.H., die ja nur in *„einer leisen Nuancierung der chemischen Konstitution"* zu bestehen brauche! — Der Entwicklungsimpuls hatte stets nur die Nebenorgane betroffen, *Boeters* fand niemals reife Spermien. Die 1931 veröffentlichten Prolanversuche an jungen Ratten brachten außer einer „gewissen Anregung der Gonade" keine weiteren Befunde.

Borst und Mitarbeiter befaßten sich in den Jahren 1930/31 gleichfalls eingehend mit der Frage der Prolanwirkung auf die infantile männliche Keimdrüse.

Ihre Befunde brachten zunächst die bereits oben gestreifte Altersklasseneinteilung. — Sie fanden nach Prolangaben bei Tieren der 1. Altersklasse, wie auch bei Tieren der 2. Klasse hauptsächlich eine Vergrößerung der Nebenorgane und Vermehrung des Zwischenge-

webes. Mit zunehmendem Alter der Versuchstiere traten die durch die Prolangaben bedingten Veränderungen — besonders an den Hoden — immer weniger deutlich hervor; der Hoden gewann also an Resistenz gegen Prolan.

De Jongh (1930/31), behandelte infantile männliche Ratten und Mäuse mit menformonfreiem Harn Frühschwangerer. Wiederum wurde keine oder nur ganz geringe Vergrößerung der Testes gefunden. Wohl aber war nach *de Jongh* die Hormonproduktion des Hodens vorzeitig und in erhöhtem Grade in Gang gekommen, was er aus der vergrößerten Samenblase schließen wollte. Den ebenfalls vermehrten und vergrößerten Leydigschen Zellen legten *de Jongh* und seine Mitarbeiter eine ähnliche Bedeutung bei wie *Steinach;* auch lehnten sie die Formulierung: die Hypophyse ist der Motor der Keimdrüsen — für die männliche Gonade jedenfalls — ab.

Ausführliche Versuche veröffentlichte 1930/31 *H. O. Neumann* aus dem Laboratorium der Marburger Universitäts-Frauenklinik. *Neumann* glaubte zunächst von einer Beschleunigung der Hodenreife nach Prolangaben sprechen zu können; weitere Versuche, bei denen vor allem das Alter der Tiere zugrunde gelegt wurde, ergaben ein anderes Bild.

Die Tiere der 1. Altersklasse zeigten bei der Obduktion als Folge der Prolanbehandlung (240 R.E. auf 5 Tage verteilt) zunächst wieder die stark vergrößerten Nebenorgane. Die Keimdrüsen boten gewichtsmäßig keine Besonderheiten. Im mikroskopischen Bild lagen in den Versuchshoden die Kanälchen weiter auseinander, das generative Epithel war „nicht mehr so regelmäßig geordnet", das Bild wirkte im ganzen „unruhiger, ungeordneter". Ferner fanden sich Symplasmen, die *Neumann* aber nicht unbedingt als Ausdruck einer schädlichen Hormonwirkung ansehen möchte; sie konnten auch bei gesunden Tieren beobachtet werden. — Bei Tieren der 2. Altersklasse (Beginn der Behandlung am 26. Tag, Ende am 33. Tag, Gesamtgabe: 380 R.E. Prolan, bezw. 780 R.E. Prähormon) fand *Neumann* nur an den Nebenorganen und am Interstitium deutliche Veränderungen; so konnten die Versuchstiere ohne weiteres an der Hypertrophie der Samenblasen und Prostata erkannt werden. Die mit Prähormon behandelten Tiere dieser Versuchsgruppe wiesen zudem noch sehr ausgeprägte Anzeichen einer Degeneration des Keimepithels auf; es lagen in den Lichtungen der Kanälchen losgelöste Zellen, Zelltrümmer und krümelige Massen.

Neumann faßte später (1932) das Ergebnis der bisherigen Untersuchungen in folgenden Sätzen zusammen: in unseren Versuchen erzielten wir durch ständige H.V.H.-Gaben bei der immaturen, männlichen weißen Maus nicht nur eine Hemmung des Körperwachstums,

sondern wir verhinderten auch die Ausreifung der Genitalorgane, bezw. die Genitalfunktion. Auf dem histologischen Bilde zeigten sich in erster Linie eine Reifungshemmung des generativen Epithels der männlichen Gonade, neben der Reifungshemmung auch die Zeichen der Epithelzerstörung. Auch diese Versuche bringen keinen Beweis dafür, daß das.. Prolan ein Reifungshormon der Keimdrüsen beider Geschlechter darstellt. Unsere Experimente zeigen eine deutliche anatomische und funktionelle Hemmung der männlichen Gonade...

In der Beurteilung seiner Prolanversuche stellte (1931) *Kraus* fest: 1. eine auffällige Förderung sämtlicher sexuellen Nebenorgane, einschließlich der Hodenzwischenzellen; hierin erblickte *Kraus* sogar eine spezifische Prolanwirkung. — 2. Am Keimgewebe hingegen wurde eine fördernde Wirkung des Prolan insofern vermißt, als unter dem Einfluß dieses Stoffes weder früher, als es der Norm entspricht, noch in verstärktem Maße Spermienbildung erfolgte. *Kraus* äußerte Zweifel an der Identität zwischen dem von *Aschheim-Zondek* aus Urin gewonnenem Hormon und dem Geschlechtshormon des Hypophysenvorderlappens. Bereits 1929 hatte *Fellner* diese Vermutung ausgesprochen und es als wahrscheinlicher angesehen, daß „Prolan" nur der Motor für das weibliche Genitalsystem wäre! —

H. Bock (1931) arbeitete mit Prähormon und Prolan. Seine Prähormonversuche ergaben an den akzidentellen Organen die allgemein anerkannten Befunde einer Hypertrophie. An den Hoden aber „ließen sich keine Veränderungen nachweisen, die auf eine Hormonwirkung hätten schließen lassen." — Die Prolanversuche ergaben an den Hoden das Bild einer beginnenden Geschlechtsreife, „die Spermatogenese ließ sich jedoch nur vermuten." Abschließend urteilt *Bock:* ob diese Befunde wirklich stets als Hormonwirkung aufgefaßt werden müssen, ist nicht sicher! —

Moore und Price konnten gleichfalls keine Einwirkung auf das germinative Epithel feststellen (1931).

Fukushima (1931) fällte nach der Methode von *Aschheim* und *Zondek* aus Schwangeren-Urin die gonadotropen Substanzen aus und behandelte mit ihnen junge Meerschweinchen. Der Erfolg dieser Behandlung war eine „lebhaftere Teilung der Spermatogonien, sehr große Spermiocyten und bereits Spermiden." Er schloß hieraus: das Hormon hat durch seine Einwirkung den Hoden zur Entwicklung angeregt.

Besondere Beachtung verdient eine Mitteilung von *Reiß* (1932). *Reiß* hatte den Sauerstoffverbrauch von Hoden und Ovarien unter der Wirkung von Prolan untersucht. Es zeigte sich überraschenderweise, daß bereits nach 15 Stunden der Sauerstoffverbrauch der Ovarien zwei- bis dreimal so groß geworden war, während der O_2-

Verbrauch der Hoden unter den gleichen Verhältnissen sich nur um 20 bis 25 % gehoben hatte! —

Rabinovicz (1932) teilte übermäßigen Wuchs des interstitiellen Hodengewebes und zahlreichere Teilung der Spermatogonien mit. Doch dürfe man die durch Prolan am Hoden ausgelösten Veränderungen nicht mit den durch die H.V.L.-Stoffe am Ovarium erreichten Vorgängen vergleichen, denn am Ovarium komme es ja zur vorzeitigen Ovulation. — Diesen Unterschied hatte auch *Stricker* schon herausgestellt (1931).

Lucarelli (1932) hob vor allem die Anregung der Spermiogenese hervor; doch sah er niemals bei seinen Versuchen eine verfrühte Ausbildung reifer Samenfäden.

In Hundeversuchen sah *Ignazio* (1933) nach längerer Prolanbehandlung Schädigung des Keimepithels und Verminderung der Spermamenge eintreten.

Nochmals angeführt seien hier die Versuche *Schokaerts* (1933). Er hatte nur mit Urinextrakten an infantilen Nagern (Ratten) ein gesteigertes Wachstum der Genitalorgane erzielen können.

Auch die Arbeit von *Leonard* muß hier nochmals erwähnt werden. (1933). Sie hatte auf die unterschiedliche Wirkung von Urinextrakten und Extrakt aus menschlicher Hypophyse hingewiesen, indem nur der Drüsenextrakt die Hodenentwicklung bei infantilen Leghornhähnen hatte anregen können.

Pesenecker hatte für seine Prolanversuche mit konzentriertem Alkohol die gonadotropen Wirkstoffe aus Schwangeren-Urin ausgefällt und mit diesen Extraktstoffen dann reife Mausböcke behandelt (1933). Nachdem die Tiere insgesamt 100 R.E. erhalten hatten, wurden die zugesetzten Weibchen nicht mehr gedeckt. Die Böcke verhielten sich gegenüber den im Brunststadium befindlichen Weibchen „völlig teilnahmslos". Noch nach Verlauf von 6 Wochen hatte sich in diesem Verhalten nichts verändert! Auch die weiteren Versuche mit Präphyson und Prähormon brachten ein ähnliches Ergebnis. Von den mit Prolan (selbst hergestellt) behandelten 10 Böcken deckten im Verlauf von 6 Wochen nur zwei, von den mit Präphyson behandelten nur eins, von den mit Prähormon behandelten nur drei! — Da die Zeugungsfähigkeit aller Tiere (Männchen wie Weibchen) vorher einwandfrei festgestellt war, blieb kein anderer Schluß als der, daß durch die Behandlung mit den Wirkstoffen die Zeugungsfähigkeit stark herabgesetzt und sogar Sterilität erreicht worden war. Bemerkenswert ist hierbei, daß sich histologisch nicht die geringsten Veränderungen zeigten.

Diese Ergebnisse konnten von *Geiger,* ebenfalls im Laboratorium der Marburger Frauenklinik, bestätigt werden. *Geiger* schrieb weiter:

die bisher erzielten Versuchsergebnisse konnten nicht den Beweis der Geschlechtsunspezifität der Hypophysenstoffe erbringen und als Reifungshormon der männlichen Keimdrüse muß das H.V.L. (Prolan) zumindestens angezweifelt werden (1934).

Hamburger veröffentlichte 1934 eine Reihe von Untersuchungen, die er mit Schwangeren-Urin-Extraktstoffen und einem aus dem Serum tragender Stuten gewonnenen Präparat anstellte. Als Versuchstiere wählte er junge Hähnchen. Nachdem die Tiere 7 Tage lang täglich mit dem Serum — bzw. Urinpräparat — gespritzt worden waren, zeigte es sich, daß die Kämme der ersten Gruppe (Serumpräparat) beträchtlich gewachsen waren, während die mit dem Urinextrakt behandelten Hähne nur ganz geringfügiges Wachstum zeigten. Aus beigefügten Photos gehen die Unterschiede sehr klar hervor. Die Testes hatten ähnliche Veränderungen durchgemacht! Es wogen die Hoden der mit dem Serumpräparat behandelten Tiere im Durchschnitt 268 mg gegenüber 56 mg, bezw. 52 mg bei den mit Urinextrakt behandelten und Kontrolltieren! — Abschließend hob *Hamburger* den Unterschied in der Art des Hormons selber hervor, nachdem er auch die Ausscheidungsverhältnisse in den Bereich der Betrachtungen gezogen hatte.

Die Versuche von *Pesenecker* und *Geiger* wurden im Laboratorium der Marburger Frauenklinik durch *Grüber* weiter geführt; als Versuchstiere dienten jetzt Kaninchenböcke. Die Ergebnisse seiner Versuche erschienen 1935 in seiner Dissertation.

Grüber (1935) konnte zeigen, daß nach entsprechender Steigerung der zugeführten, wirksamen Menge von Prolansubstanzen auch bei Kaninchenböcken (temporäre) Sterilisation zu erreichen war! — Als besonders „wirksam" bezeichnete *Grüber* das „Prolan" der I. G. Farben, das dreimal so wirksam wie ein selbsthergestelltes Prolanpräparat war.

Wenn auch die wissenschaftlichen Grundlagen für eine therapeutische Anwendung der Prolansubstanzen am männlichen Organismus noch fehlten, so konnten doch vereinzelt therapeutische Erfolge verzeichnet werden.

Schapiro (1931) konnte durch protrahierte „Prähormon"-Injektionen bei 31 hypogenitalen Patienten ein Wachstum der Genitalien und eine Vervollständigung der sekundären Geschlechtsmerkmale erreichen. Am schnellsten trat der Erfolg bei Patienten des Pubertätsalters ein, wenn noch „latente Wachstumstendenzen" geweckt werden konnten.

Einen Fall von Hypofunktion der Genitalien mit Azoospermie und Sterilität behandelte *Szegö* (1931) mit drei vierwöchentlichen Kuren von „Präphyson"-Injektionen. Es trat „vollständige Wiederherstellung, gekrönt durch Konzeption", ein. —

Nach *D. L. Sexton* (1934) ließ sich die Unterentwicklung der Genitalien bei gleichzeitig gesteigertem Fettansatz durch Injektionen gonadotroper, aus Graviden-Urin gewonnener Stoffe gut beeinflusen. Zwei der Patienten ohne Steigerung des Fettansatzes reagierten nicht auf diese Behandlung.

Die Versuche mit Prolan hatten also keine befriedigende Lösung der Frage: Wie wird die juvenile männliche Keimdrüse beeinflußt, gebracht.

Große Hoffnungen wurden in die Trennung des bisher als einheitlichen Stoff angesehenen Hypophysenhormons in die beiden Komponenten A und B gesetzt. Die Wirkung der beiden Faktoren auf die weibliche Keimdrüse ist hinlänglich bekannt: es ist die Follikelreifung eine A-Wirkung, während die B-Wirkung durch die Bildung der Corpora lutea gekennzeichnet ist. — *Aschheim und Zondek* wollten nun im Prolan A den das generative Epithel der männlichen Gonade, im Prolan B den das Interstitium und die Nebenorgane beeinflussenden Anteil des Hypophysenhormons vermuten. (1930/31).

Dieser Ansicht trat zunächst auch *E. J. Kraus* bei (1931).

Aschheim und Zondek teilten dann auch Versuche mit, in denen sie nach Einwirkung von Prolan A (bis zu 2000 R.E.) keine Wucherung des interstitiellen Gewebes und keine Größenzunahme der Nebenorgane hatten feststellen können.

Die im Jahre 1932 veröffentlichten Versuche von *Borst und Mitarbeitern,* die sich mit der Wirkung des Prolan A befaßten, brachten keinerlei Bestätigung dafür, daß die Vorgänge an den Nebenorganen durch den im ungespaltenen Hormon enthaltenen A-Faktor bewirkt wären.

Auch im Laboratorium der Universitäts-Frauenklinik in Marburg wurden diese Probleme geprüft. *H. O. Neumann* hatte 1931 gefordert, isolierte Versuche mit Prolan A und Prolan B anzustellen, um so Klarheit zu gewinnen. — Seine Versuche mit Prolan A, gewonnen aus dem Urin von Frauen, die an Genital-Karcinom erkrankt waren, brachten „keine Anregung des germinativen Keimdrüsenanteils". *Neumann* faßte das Ergebnis seiner Versuche zusammen: das H.V.H.A. erzeugt in der männlichen Keimdrüse keine prämature Reifung bis zur Ausbildung von Spermien . . . Die Vermehrung der Zwischenzellen erkannte *Neumann* nicht als A-Wirkung an.

Die Versuche mit dem B-Faktor veröffentlichte *Neumann* 1934. Die Tiere hatten vom 17. bis 31. Lebenstag insgesamt 195 Einheiten „Prähormon B" erhalten. Vier Tage nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet. Schon unter der Behandlung blieben die Versuchstiere im Wachstum gegenüber den Kontrollen zurück, was sich deut-

lich im Gewicht bestätigen ließ. Es wogen bei Versuchsende die Versuchstiere 8—9 Gramm, während das Kontrolltier 14 Gramm wog! Bei der Obduktion fielen bei den Versuchstieren die „geradezu grotesk großen Samenblasen" auf. Die Nebenorgane verhielten sich bei den Kontrolltieren dem Alter entsprechend. Die Hoden der Versuchstiere waren deutlich kleiner als die der Kontrolltiere! Sie wogen im Durchschnitt nur 22 mg gegenüber 40 mg bei den Kontrolltieren. — Histologisch konnten entsprechend dem Alter in den Hoden der Versuchs- wie Kontrolltiere vereinzelt Spermien nachgewiesen werden. Die Zwischenzellen fand *Neumann* in den Versuchshoden zwar vermehrt, „aber nicht in dem Maße", wie er es nach Einwirkung niederer Dosen des ungespaltenen Prolan und Prähormon gesehen hatte. — Eine gewisse Wirkung auf die Nebenorgane war demnach nicht zu leugnen . . .

Eine befriedigende Lösung hatten auch diese Versuche mit den A- und B-Komponenten des Hypophysenhormones nicht gebracht. Es war keine den Ovarien entsprechende Reifung der männlichen Keimdrüse erzielt worden. *H. O. Neumann* schrieb daher: die aus Schwangerenurin hergestellten H.V.H.-Präparate sind nicht als Reifungshormone der männlichen Gonade aufzufassen; auch ihre Geschlechtsunspezifität konnte nicht erwiesen werden . . . Man wird sich bei der weiteren Forschung von der durch nichts bewiesenen Behauptung der geschlechtlichen Unspezifität der H.V.L.-Wirkstoffe freimachen und einen anderen Weg einschlagen müssen . . .

Neumann deutete diese Richtung auch an, indem er auf die ursprünglich bisexuelle Anlage aller Gonochoristen hinwies, die es durchaus möglich mache, daß trotz der späteren Trennung in die zwei Geschlechter „auf Grund der bisexuellen Anlage der männlichen Hypophyse . . . diese auch ein geringes Quantum des weiblichen H.V.H. liefern könne, . . . analog der Tatsache, daß man im weiblichen Organismus geringe Mengen des männlichen Keimdrüsenhormons findet und umgekehrt".

Möglicherweise sind diese Stoffe nur durch ganz geringfügige Differenzen im chemischen Aufbau verschieden *(Boeters)*, aber es reichen diese unscheinbaren Varianten der chemischen Konstitution gerade aus, um die völlig andere Wirkungsweise zu bedingen. Es könnten also die Unterschiede zunächst geschlechtsspezifischer Natur sein, dann könnten aber auch rassische und gattungsmäßige, vielleicht sogar individuelle Nuancierungen eine Rolle spielen.

Grüber (1935) schloß sich der Ansicht *Neumann's* an und belegte sie mit den Forschungsergebnissen Goldschmidts.

Er möchte annehmen, daß auf Grund der obigen Ueberlegungen für jedes Individuum „ein gewisses konstantes Verhältnis zwischen

dem männlichen und dem weiblichen Hormonanteil besteht", und dieses konstante Verhältnis mit dem Ueberwiegen des einen bezw. des anderen Anteils charakteristisch für das männliche oder weibliche Geschlecht sei. Der so eingestellte Hormonmotor treibt dann die Entwicklung weiter.

Es lag nun also nahe, den Versuch zu machen mit der Zufuhr des einen „alternativ determinierten" Hormonanteiles ein stärkeres Ueberwiegen dieses Teiles herbeizuführen; stimmen die Voraussetzungen, so mußte sich auf diese Weise eine eindeutige Wirkung erzielen lasen. Umgekehrt würde die Zufuhr des konträren Anteils mit der Verschiebung des Hormonverhältnisses nach jener Richtung hin wiederum ganz charakteristische Folgen haben müssen.

Für derartige Untersuchungen konnte nur die Transplantation als Methode der Wahl in Frage kommen; nur die Ueberpflanzung lebensfrischer Drüsen bietet die Gewißheit, daß nicht durch chemische und sonstige Einflüsse eine Wandlung der Wirkstoffe erfolgen konnte. Gerade dieser Tatsache legte auch *Kraul* (Arch. Gyn. 148) so große Bedeutung bei. Er sah in der Implantation frischer Hypophysen die Methode, die den physiologischen Vorgängen näher kommt als die Verwendung von Extrakten. An anderer Stelle sagte er: ... es lehrt die Erfahrung, daß die hormonale Wirksamkeit schon 1—2 Stunden post portem verschwindet...

Wie sollte man sich auch vorstellen, daß Stoffe von solcher Wirksamkeit und kompliziertem Bau durch die Behandlung mit allerlei Extraktionsmitteln nicht in ihrer chemischen Konstitution und damit in ihrer biologischen Wirkungskraft beeinträchtigt würden. — Wie *Jores* (1935) zeigen konnte, schwankt der Hormongehalt einer Hypophyse bereits unter dem Einfluß des Lichtes.

Ferner muß man bei der Verwendung von Extrakten neben der jeweiligen Konzentration der Wirkstoffe in der gebrauchten Lösung auch stets Schwankungen in der Wasserstoffionenkonzentration beachten. Hierdurch, wie auch durch die auf einmal injizierte Menge, werden doch recht große Varianten allein schon in den Resorptionsverhältnissen geschaffen, die ihrerseits nur sehr schwer kontrollierbar, eine große Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bedeuten können und so in wechselndem Ausmaß die erreichten Ergebnisse verwischen. — So warnte *Jorpes* (1934) eindringlich vor übereilten Folgerungen aus Arbeiten mit den verschiedensten Prolan-Präparaten des Handels. Er fand bei einer Ueberprüfung der gemachten Angaben nur eines der Präparate entsprechend wirksam und war der Ansicht, daß alle wasserlöslichen und Trockenpulverpräparate schnell an Wirksamkeit einbüßen.

IV. Versuche

Nach der Arbeitshypothese von *H. O. Neumann* mußte die Implantation von männlicher Hypophysensubstanz einen fördernden Einfluß auf die Entwicklung infantiler Testes haben. *Grüber* hatte 1935 bei kleinerem Versuchsmaterial keine eindeutigen Ergebnisse erzielt

Mir wurde die Aufgabe gestellt, dieser Frage weiter nachzugehen und durch neue Versuche ein größeres Blickfeld zu schaffen.

Technisches.

Bei allen Versuchen wurden nur Tiere eines Wurfes verwandt und so eine einwandfreie Vergleichsbasis *(Borst)* geschaffen. Nach Bestimmung des Geschlechtes, was bei den kleinen Tieren gar nicht so leicht ist, wurden Versuchs- und Kontrolltiere gewogen. Die Bestimmung des Geschlechts konnte man sich durch folgenden kleinen Handgriff erleichtern; nachdem das Tier in die volle Hand genommen ist, wird mit dem Daumen ein leichter Druck auf den Hinterleib (Leistengegend) ausgeübt, wodurch dann bei den männlichen Tieren die Hoden unter die Haut der Afterregion schlüpfen und sie deutlich vorwölben. Es gelang auf diese Weise stets die zuverlässige Aussonderung der Weibchen. Nach der Wägung wurde das Rückenfell der Versuchstiere gestutzt. — Die verwandten Kaninchen wurden ebenfalls gewogen und dann durch Nackenschlag getötet; die Schädelhöhle eröffnet und mit sterilen Instrumenten die Hypophyse gewonnen, unter möglichster Vermeidung der Abkühlung ihr Gewicht bestimmt und sodann in angewärmte physiologische Kochsalzlösung verbracht. — Nach Reinigung der Rückenhaut mit Alkohol wurde dann im Aetherrausch den Versuchstieren eine Tasche unter die Haut präpariert, in diese die Hypophyse hineingeschoben, die Wundränder gut adaptiert und geschlossen. Nach Aneignung einiger Technik gelang es, die Handgriffe binnen kürzester Zeit und in schonender Weise auszuführen.

Die Tiere überstanden den Eingriff gut, es konnten nie Störungen durch Eiterung oder dergl. beobachtet werden. Einzelne Verluste an Versuchstieren traten dadurch ein, daß nach der Einpflanzung diese Tiere (vom Muttertier) totgebissen und auch aufgefressen wurden.

Während eines Versuchs blieben die Tiere unter stets gleichen günstigen Bedingungen; sie wurden bei den Muttertieren belassen, und es traten so keinerlei Aenderungen in der Ernährung, Temperatur etc. ein, auf deren zuweilen recht eingreifende Bedeutung *Stieve* (1932), *Aberle* (1933), *Abderhalden* (1933), *Geiger* (1934), *A. Jores* (1935), *K. A. Bock* (1935) hingewiesen haben. Besonders *K. A. Bock*

(1935) unterstrich die Bedeutung einer einseitig säure- oder basenüberschüssigen Nahrung für die Reaktionsfähigkeit eines Organismus auf gonadotrope Wirkstoffe.

Bei Versuchsende wurden die Tiere wieder gewogen, etwa vorhandene Unterschiede im Habitus im Protokoll vermerkt und die Mäuse dann durch Aether getötet. Nach Eröffnung der Leibeshöhle wurden die Geschlechtsorgane freigelegt, verglichen und das Resultat im Versuchsprotokoll niedergeschrieben. Jetzt wurden die Hoden herausgelöst, anhängendes Fett- und Bindegewebe abpräpariert und ihr Gewicht genau bestimmt. Bei der Fixierung kam die Zenkersche Lösung in Anwendung, die Paraffinschnitte wurden in gewöhnlicher Weise weiter behandelt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Versuch I (Vorversuch).

Kontrolltier 1,
Versuchstier 2,
Versuchstier 3 (interkurrent eingegangen).

Den bei Versuchsbeginn 19 Tage alten Tieren wurde je eine halbe Hypophyse eines ausgewachsenen Kaninchenbockes implantiert. Nach acht Tagen — im Alter von 27 Tagen — wurden sie getötet. Zu diesem Versuch war eine Wägung nicht erfolgt, da er vornehmlich dazu dienen sollte, die Technik kennen zu lernen. —

Im äußeren Habitus konnten Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrolltier nicht festgestellt werden. Autoptisch fanden sich die Hoden des Kontrolltieres wenig kleiner als die Testes der Versuchstiere. Mikroskopisch bot der Hoden des Kontrolltieres folgendes Bild: die Kanälchen lagen dicht beieinander, ab und zu zeigten sie den Beginn einer Lumenbildung. Das Keimgewebe bestand aus kleinen, kompakten, mit chromatinreichen Kernen versehenen, zu mehreren Schichten übereinander gelagerten, gleichmäßigen Zellen. Kernteilungsfiguren wurden nur vereinzelt angetroffen. In den unter der Tunica propria gelegenen Kanälchen fand sich teilweise eine Auflockerung der zum Lumen des Kanälchens hin gerichteten Zellreihen; auch hin und wieder Symplasmenbildung: kurz, das Bild eines Hodens am Beginn der 2. Altersklasse.

Anders das Bild des Versuchshodens: hier waren nur ein bis zwei Schichten der Zellen mit den chromatinreichen Kernen zu sehen und nach innen, zum schon deutlich erkennbaren Lumen hin, lagen zu zwei, drei Schichten übereinander große Zellen, mit lockeren Kernen und zahlreichen Kernteilungsfiguren. Auch hier konnten Symplasmenbildungen beobachtet werden. — Das Zwischengewebe war nicht

vermehrt und es zeigte das histologische Bild, daß der Hoden des Versuchstieres in seiner Entwicklung dem Kontrolltier vorausgeeilt ist.

Dieses Ergebnis ließ die Fortsetzung solcher Versuche aussichtsreich erscheinen.

Versuch II.

Kontrolltier 1,
Versuchstier 2,
Versuchstier 3.

Bei Versuchsbeginn am 12. Lebenstage wog das Kontrolltier 4,8 g, Versuchstier 2: 4,6 g, Versuchstier 3: 4,8 g.

Die transplantierten Hypophysen waren 17 bezw. 16 mg schwer und stammten von Kaninchenböcken im Gewicht von 2,4 und 2,6 kg. Den Eingriff überstanden die noch recht jungen Tiere gut und entwickelten sich gleichmäßig bis zum Versuchsende am 25. Lebenstag: es hatte jetzt Tier 1 ein Gewicht von 9,5 g, die Versuchstiere 2 und 3 ein Gewicht von 9,5 und 9,7 g erreicht.

Merkliche Unterschiede im Aeußeren bestanden nicht, ebenso ergaben Autopsie und Wägung der Hoden keine unterschiedlichen Befunde zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. So wogen die Keimdrüsen vom Tier 1 (K.T.) 32 mg, vom Versuchstier 2 30 mg, vom Versuchstier 3 32 mg.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich das generative Epithel der Kontrollhoden noch „ruhend". Der Albuginea der Kanälchen saß eine wohl ausgebildete hohe Schicht von Urgeschlechtszellen auf, dieser folgte zentralwärts zum bereits vereinzelt ausgebildeten oder doch angedeuteten Lumen hin eine Zone, in der die Kernstruktur lockerer wurde und auch Kernteilungsfiguren erkennbar waren. Man suchte jedoch vergebens nach höher differenzierten Zellformen.

Etwa ein gleiches Bild boten die Hoden des Tieres Nr. 2. Hier erschienen zwar die Kanälchen weiter, lichter, und es waren die Kerne schon häufiger in Teilung, aber zwischendurch fanden sich immer noch Bezirke mit „ruhendem generativem Epithel". Im ganzen betrachtet, sah das Bild wohl reifer aus als bei Tier 1, aber auch hier suchte man vergeblich nach Endformen der Spermiogenese.

Auch im Hoden vom Tier 3 dieser Versuchsreihe wurden solche Zellformen vermißt. Wenn auch Mitosen häufiger gefunden wurden, so hatte doch der Impuls, den die Entwicklung empfangen hatte, nur ganz vereinzelt zur Bildung von spermatidenähnlichen Zellformen geführt.

Dieser Versuch brachte also kein so imponierendes Bild, ein deutlicher Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltier war nicht zur Ausprägung gelangt.

Für die beiden nächsten Versuche wurden Hypophysen von nulliparen weiblichen Kaninchen verwandt.

Versuch IIa.

Kontrolltier 1,
Versuchstier 2.

Wieder stammten die Tiere aus einem Wurf; sie waren bei Versuchsbeginn 12 Tage alt. Es wogen das Kontrolltier 1: 6 g, das Versuchstier 2: 6,1 g. Die überpflanzte Hypophyse war 25 mg. schwer, und das betreffende weibliche Kaninchen hatte ein Gewicht von 3,25 kg.

Nach einer Versuchsdauer von 12 Tagen (Alter der Tiere jetzt 24 Tage) hatte Tier 1 ein Gewicht von 7,8 g, Tier 2 ein Gewicht von 7,5 g erreicht. Im Aeußeren waren Unterschiede nicht feststellbar.

Bei der Autopsie fielen die deutlich vergrößerten Keimdrüsen des Kontrolltieres auf, dessen Nebenorgane im Vergleich zum Versuchstier gleichfalls besser entwickelt waren. Dieser Unterschied kam recht gut bei der Wägung der Testes heraus: so wogen die Hoden vom Kontrolltier 1: 64 mg, während die Keimdrüsen des Versuchstieres 2 nur 48 mg schwer waren.

Histologisch waren aber keine Besonderheiten zu bemerken. Beide Hodenpaare zeigten ein altersgemäßes Bild. Einzelne Kanälchen ließen bereits ein Lumen erkennen und waren vollgestopft mit Spermatogonien, ohne höhere Entwicklungsstufen bereits erreicht zu haben. Auffällig war die fehlende Symplasmenbildung, die — besonders im Hinblick auf Arbeiten mit Prolan — hier völlig vermißt wurden.

Das Zwischengewebe ließ ebenfalls keine Einwirkung erkennen. Es lag in spärlichen Dreiecken geordnet zwischen den Kanälchen.

Das Implantat war reizlos eingeheilt und bereits in Organisation. Die Keimdrüsen boten auch in diesem Versuch mit weiblicher Hypophyse ein durchaus ihrem Alter entsprechendes Bild.

Versuch IIb.

Kontrolltier 1,
Versuchstier 2.

Auch hier — wie bei allen Versuchen — stammten die Tiere aus dem gleichen Wurf. Am 13. Lebenstag wurde dem Versuchstier die 22mg schwere Hypophyse eines weiblichen Kaninchens (Gewicht

2,8 kg) implantiert. Es überstand den Eingriff gut, und das Implantat heilte reizlos ein.

Bei Versuchsende, nach 11 Tagen, hatte das Kontrolltier sein Gewicht von 6,3 g auf 9,5 g gebracht, das Versuchstier hatte zu Beginn des Versuchs 6,35 g gewogen und wog jetzt 10,7 g.

Wieder ließen die Tiere äußerlich keine Unterschiede erkennen. Auch nach Eröffnung der Bauchhöhle und Freilegung der inneren Genitalorgane waren keine Verschiedenheiten festzustellen.

Bei der Wägung wurden die Hoden vom Versuchstier mit 80 mg wenig schwerer gefunden als die Hoden des Kontrolltieres, die 68 mg wogen.

Schließlich bestanden auch im histologischen Bild der Hoden 1 und 2 kaum Differenzen; beide Hodenpaare befanden sich in altersgemäßer Entwicklungsphase.

Meist hatten die Kanälchen noch keine Lumina; nur vereinzelt wurden sie gefunden, und in diesen Kanälchen zeigte auch das Keimepithel regere Teilung. Während sonst — im Kontroll- wie im Versuchshoden — das generative Gewebe noch in völliger Ruhe sich befand, die kleinen dichten Zellkerne zu regelmäßigen Schichten geordnet dalagen, waren in diesen Kanälchen hellere Zellelemente vorhanden mit großen lockeren Kernen, deren Struktur prachtvoll in Erscheinung trat und deren Chromatingerüst zur mitotischen Teilung sich anschickte. Vielleicht war hierin der Hoden vom Versuchstier etwas voraus, doch fehlte eine höher entwickelte Spermiogenese beiden Keimdrüsenpaaren noch gänzlich.

Im Vergleich zum Versuch I konnte in diesen Versuchen kein so deutlicher Unterschied beobachtet werden. Es hatte auch die Ueberpflanzung weiblicher Hypophysensubstanz weder einen positiven noch einen negativen Erfolg gezeitigt.

Es lag dies vielleicht im zu jugendlichen Alter der Versuchstiere begründet; solche Keimdrüsen wären noch zu jung und unterentwickelt, als daß sie bereits überhaupt auf einen Reiz spezifisch ansprechen könnten.

Für die folgenden Versuche wurden daher Tiere höheren Alters verwandt.

Versuch III.

Kontrolltier 1,
Versuchstier 2,
Versuchstier 3.

Bei Versuchsbeginn waren diese Tiere 16 Tage alt und wogen Nr. 1: 6,5 g, Nr. 2: 6,3 g, Nr. 3: 6,0 g.

Die implantierten Hypophysen stammten von 3,15 und 3,3 kg schweren Kaninchenböcken und hatten ein Gewicht von 18, bezw. 22 mg. Im Verlaufe des Versuches blieb Tier 2 aus nicht ersichtlichen Gründen in seiner Entwicklung mehr und mehr zurück. Es hatte bei Versuchsende am 28. Lebenstag ein Gewicht von 11,3 g, während das Kontrolltier 1: 14,2 g und das Versuchstier 3: 13,6 g wogen.

Die Autopsie ergab keine wesentlichen Unterschiede an den inneren Genitalien zwischen Kontrolltier 1 und Versuchstier 3; die geringere Entwicklung von Versuchstier 2 kam natürlich auch in der Ausbildung der Genitalien zum Ausdruck, seine Hoden waren deutlich kleiner als bei den Tieren 1 und 3. — Im einzelnen betrugen die Hodengewichte bei Kontrolltier 1: 75 mg, bei Versuchstier 2: 55 mg und bei Versuchstier 3: 70 mg.

Histologisch ergab sich vom Hoden des Kontrolltieres folgendes Bild: das Zwischengewebe war spärlich entwickelt, es lag als kleine Inseln verstreut zwischen den Kanälchen.

Die Kanälchen selbst ließen recht regelmäßig ein Lumen erkennen, um das eine mehrreihige Schicht von Spermatogonien mit lockeren, großen Kernen und blassem Protoplasma geordnet war. Peripher unter der Tunica propria fand sich eine noch wohl ausgebildete Lage von Zellen, deren dichte Kerne sich schon ohne weiteres als ruhende Zellen erkennen ließen. Hin und wieder konnte man auch Kanälchen treffen, in deren Lumen vereinzelt kleine längliche intensiv gefärbte Kerne mit kaum erkennbarem Protoplasma gesehen wurden, Zellformen, die ihre Entwicklung zum Samenfaden bereits bald beendet haben würden.

Solche Zellformen fanden sich im Hoden von Tier 2 in jedem Gesichtsfeld, — selten mal ein Kanälchenquerschnitt, worin sie vermißt wurden. In Gruppen, radiär angeordnet, standen sie mit großen länglichen Zellen in Verbindung, deren Protoplasma bis zur Basalmembran herabreichte: — Sertolische Stützzellen, die in solcher Ausbildung bisher noch nicht beobachtet werden konnten. — Die Spermatogonien in wohl charakterisierter Form waren zu mehreren Reihen angeordnet, dem Lumen am nächsten die Spermatiden- und Spermatozoenvorstufen. Der periphere Ring von indifferenten, noch ruhenden Keimzellen war hier nicht mehr regelmäßig ausgebildet.

Ganz entsprechend war das Bild der Hoden von Tier 3 zu beurteilen; auch hier fand sich lebhaftere Teilung der Spermatogonien, regelmäßige Spermienbildung und schön ausgeprägte Sertolische Zellen. Das Zwischengewebe war in beiden Hodenpaaren nicht beeinflußt.

Beim Implantat hatte bereits die bindegewebige Organisation eingesetzt und zeigte, daß auch diese Implantate reizlos eingeheilt waren.

Der Versuch hatte die Hoden von Tier 2 und 3 in ihrer Entwicklung so beschleunigen können, daß bereits in jedem Gesichtsfeld Spermien vorhanden waren; in solchem Ausmaß wurden sie beim Kontrolltier vermißt, obgleich die Entwicklung dort ebenfalls ziemlich weit gediehen war. — Dem histologischen Bild nach beurteilt, würde der Hoden des Kontrolltieres dem Beginn der 2. Altersperiode entsprechen, während die Hoden der Tiere 2 und 3 jenem weit voraus in der Entwicklung, schon dem Ende der 2. Periode zuzuzählen wären.

Versuch IIIa.

Kontrolltier 1,

Versuchstier 2.

Am 15. Lebenstag wurde dem 6,3 g schweren Versuchstier die Hypophyse (Gewicht: 15 mg) eines nulliparen weiblichen Kaninchens (2,35 kg) eingepflanzt. — Das Kontrolltier wog 6,1 g.

Nach Verlauf von 11 Versuchstagen wurde am 27. Lebenstag der Versuch abgeschlossen. Das Kontrolltier hatte jetzt ein Gewicht von 7,9 g, das Versuchstier ein Gewicht von 7,0 g erreicht.

Unterschiede zwischen beiden Tieren bestanden nicht.

Bei der Autopsie waren die inneren Geschlechtsorgane des Kontrolltieres in reichliches Fettgewebe eingelagert, während sie beim Versuchstier frei lagen. Hier waren auch die Samenblasen kräftiger entwickelt und zeichneten sich durch stärkere Krümmung aus. Ein Größenunterschied zwischen den Hoden vom Kontrolltier und Versuchstier bestand nicht.

Es wogen die Testes von Tier 1 (Kontrolltier) 48 mg, die von Tier 2 (Versuchstier) 50 mg. —

Histologisch zeigte der Kontrollhoden regelmäßige Kanälchenquerschnitte mit deutlich beginnender Ausbildung der Lichtungen. Das Keimgewebe bestand überwiegend aus Spermatogonien mit lockeren, hellen Kernen; die Randzone wurde von einer mehrreihigen Schicht der indifferenten Hodenzellen gebildet, kenntlich an ihren kleinen dichten Kernen und regelmäßigen Zellformen.

Das mikroskopische Bild vom Versuchshoden erschien unruhiger, der „randständige Kranz von ruhenden Zellen“ war bereits deutlich verschmälert und fehlte mancherorts völlig. Die Kanälchen besaßen schon regelmäßig ein Lumen. Das Keimgewebe hatte in seiner Entwicklung weitere Fortschritte gemacht, große Spermatogonien und Spermatocyten waren überall erkennbar. In ganz wenigen Kanälchen konnten auch noch weiter ausgereifte Zellformen — Spermatiden — ja in vereinzelten Querschnitten auch ganz wenige Spermatozoen beob-

achtet werden. — Vermißt wurden wiederum die Riesenzellen! — Unbeteiligt erschien das Zwischengewebe.

Das Implantat war reizlos eingeheilt, und die bindegewebige Organisation hatte bereits gute Fortschritte gemacht.

Auch hier kam es im Hoden des Versuchstieres zu vorzeitiger Ausbildung von Spermien. Auffällig bleibt jedoch der Unterschied zwischen den Versuchen III und IIIa! Hier konnten nur vereinzelt Spermatozoen festgestellt werden, dort fanden sie sich in jedem Gesichtsfeld!

Versuch IV.

Kontrolltier 1,

Versuchstier 2.

Am 17. Lebenstage wurde dem Versuchstier die 16 mg schwere Hypophyse eines ausgewachsenen Kaninchenbocks eingepflanzt. Es hatte ein Gewicht von 5,25 g, das Kontrolltier von 5,0 g.

Fünfzehn Tage nach der Implantation, am 32. Lebenstag, wurden die Tiere getötet. Ihr Körpergewicht hatte sich gleichförmig entwickelt. Es wog das Kontrolltier jetzt 12,9 g, das Versuchstier 13,1 g. Dementsprechend bestanden keine Unterschiede im Habitus.

Bei der Autopsie zeichnete sich das Kontrolltier gegenüber dem Versuchstier durch kleinere Testes und Nebenorgane aus. Die kräftig entwickelten Samenblasen des Versuchstieres traten deutlicher hervor, und der Größenunterschied zwischen den Hoden kam auch bei der Wägung klar zutage. Es wogen die Hoden des Kontrolltieres 41 mg gegen 59 mg beim Versuchstier.

Im histologischen Schnitt bot der Kontrollhoden ein altersgemäßes Bild. Die Kanälchen waren von einem spärlichen Füllgewebe umgeben und zeigten die mehrschichtige periphere Lage von ruhenden Zellen mit chromatinreichen, dichten Kernen. Nach innen, zum bereits regelmäßig erkennbaren Lumen hin lockerten sich die Kerne zunehmend auf, waren schwerer färbbar, und häufig fand man Mitosen. In den meisten Kanälchen hatte die Entwicklung noch keine weiteren Fortschritte gemacht, in anderen waren bereits Spermatiden und ganz vereinzelt auch Spermien vorhanden.

Beim Versuchshoden wurde die Schicht der ruhenden Zellen vermißt. Hier waren auch die peripheren Zellkerne bereits in Teilung, ein färberischer Unterschied ließ sich nicht mehr so schön herausholen. In vielen Kanälchenlichtungen traf man längliche, intensiv gefärbte Zellkerne mit schmalem Protoplasmaleib, Spermatiden, und sogar schon ausgebildete Spermien! — Es war das mikroskopische

Bild durchaus einem Hoden ähnlich, der seine Tätigkeit als Gonade begonnen hat.

Das Zwischengewebe war unverändert geblieben.

Eine strukturelle Differenzierung des Implantates war nicht mehr möglich; vom Rande her wucherten Bindegewebselemente ein, färberisch waren eosinophile und basophile Bezirke noch gerade erkennbar.

Die Keimdrüsen des Versuchstieres waren in ihrer Entwicklung sowohl dem Kontrolltier wie auch der Altersklasse voraus; der Befund von Spermien in einem eben 32 Tage alten Hoden entspricht nicht mehr dem altersgemäßen Reifegrad. Nach *Saller* sollte ein Hoden dieser Altersklasse: . . . in einzelnen . . . Kanälchen . . . bereits . . . Spermatiden . . . zeigen, ein Bild also, wie es der Kontrollhoden dieses Versuches bot. (Saller cit. nach Arch. Entw. mech. Bd. CXXI, S. 385, Jg. 1931.)

Offenbar hatte doch die Implantation der Hypophysensubstanz diese Beschleunigung der Hodenreifung beim Versuchstier hervorrufen können.

Versuch V.

Kontrolltier 1,

Versuchstier 2,

Versuchstier 3 (einige Tage nach Versuchsbeginn †).

Den 19 Tage alten Versuchstieren wurde wegen Tiermangel nur je eine halbe Hypophyse (Gesamtgewicht 18 mg) eines Kaninchenbockes implantiert.

Am 29. Lebenstag wurden die Tiere getötet. Das Gewicht des Kontrolltieres war in dieser Zeit von 5,3 g auf 9,6 g, das des Versuchstieres von 5,75 auf 10,5 g gestiegen.

In seiner sonstigen Entwicklung war das Kontrolltier aber kaum hinter dem Versuchstier zurückgeblieben, und es bestanden makroskopisch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Tieren.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle zeigten sich jedoch die Hoden des Kontrolltieres deutlich kleiner als beim Versuchstier; sie lagen versteckt und mußten erst freigelegt werden, während sie beim Versuchstier nicht nur durch ihre Größe auffielen, sondern auch sogleich sichtbar dalagen. Hier waren auch die Nebenorgane (Samenblasen und Prostata) kräftiger entwickelt. — Der Größenunterschied der Testes kam auch im Gewicht zum Ausdruck: es wogen die Hoden des Versuchstieres 59,2 mg, während die Kontrollhoden nur 40,1 mg schwer waren.

Mikroskopische Untersuchung der Hoden vom Kontrolltier: unter der Membrana propria der Kanälchen lagen in drei bis vier Schichten

übereinander kleine Zellen mit dichten chromatinreichen, ruhenden Kernen. Zum Zentrum der Querschnitte hin wurde die Kernstruktur mehr und mehr gelockert und die einzelnen Zellen größer. Bei beginnender Ausbildung des Kanälchenlumens fanden sich auch vereinzelt Mitosen. — Im Zwischengewebe war keine merkliche Reaktion nachzuweisen.

Der Versuchshoden bot folgendes histologische Bild: wiederum lag unter der Membran propria eine Schicht der indifferenten Zellen, jetzt aber nur ein- bis zweireihig. Die chromatinreichen Kerne traten deutlich in Erscheinung, ließen aber keinerlei Zeichen einer Teilung erkennen. Auf diesen Zellreihen saßen lumenwärts blasige Zellen mit aufgelockerten Kernen, die in lebhafter Teilung begriffen waren; in weiteren Kanälchen sah man auf dieser Schicht noch kleinere Zellen — Spermatiden —, ja vereinzelt fanden sich auch längliche, sehr chromatinreiche spermienähnliche Zellgebilde. — Das Zwischengewebe war auch hier nicht beeinflußt worden.

Dieser Befund paßt gleichfalls nicht in das Altersschema hinein. Ein 29 Tage alter Hoden sollte sich noch in einer Periode der Unreife und Entwicklung befinden. In diesem Hoden wurden aber bereits Zellen gefunden, die Spermien höchstähnlich sahen und hier also verfrüht aufgetreten waren. — Das Bild des Kontrollhodens hingegen ließ sich unschwer in das Schema einfügen. Er befand sich auch histologisch am Ende des ersten Zeitabschnittes im Uebergang zur zweiten Periode, in der rege mitotische Teilung die Regel ist.

Versuch VI.

Kontrolltier 1,
Versuchstier 2,
Versuchstier 3.

Wie bei allen Versuchen, wurden auch hier Tiere des gleichen Wurfes verwandt; sie waren bei Versuchsbeginn 20 Tage alt; das Kontrolltier wog 5,2 g, Versuchstier 1 hatte ein Gewicht von 5,1 g, Versuchstier 2 war 5,2 g schwer.

Den Versuchstieren wurden die 15 bezw. 19 mg schweren Hypophysen von Kaninchenböcken implantiert. Leider verlor ich auch bei dieser Serie ein Versuchstier.

Zehn Tage nach der Implantation — am 30. Lebenstage — wurden die Tiere getötet. Das Kontrolltier hatte in der Zeit 1,5 g zugenommen und wog 6,7 g, das überlebende Versuchstier hatte sich kräftiger entwickelt, sein Gewicht war 7,8 g. Es zeigte sich auch lebhafter als

das Kontrolltier, ohne an diesem je Zeichen einer Erkrankung bemerkt wurden.

Nach Oeffnung der Bauchhöhle sah man die blassen Geschlechtsorgane des Kontrolltieres; sie waren auch deutlich kleiner als beim Tier 2. Bei Tier 2 waren nicht nur die Hoden besser und größer entwickelt, auch die Samenblasen lagen auffällig gut durchblutet und vergrößert in starker Krümmung vor. — Bei der Wägung der Testes kam deren Größenunterschied nochmals klar zutage: es wogen die Hoden vom Tier 1 (K.T.) 28,2 mg gegenüber 38,3 mg Hodengewicht beim Versuchstier.

Histologisch zeigten sich im Kontrollhoden regelmäßig geordnete Kanälchen, die einen breiten Raum für ein spärliches Zwischengewebe zwischen sich ließen. Entsprechend einem Alter von 30 Tagen waren jetzt auch zahlreiche Kerne in Teilung begriffen, doch ruhten die Zellreihen an der Peripherie der Kanälchen noch völlig. Auf diese ruhenden Zellen folgten zum Zentrum der Kanälchen hin mehrere Reihen von großen Zellen mit aufgelockerten Kernen, deren Struktur prachtvoll in Erscheinung trat. Mitosen waren der Altersklase entsprechend vorhanden. — Die Mehrzahl der Kanälchen besaß bereits ein deutliches Lumen. Vereinzelt konnten in den Schnitten zentral in der Lichtung der Kanälchen gelegene, aus dem Zellverband gelöste Zellkomplexe (Symplasmen) gefunden werden.

Anders das Bild des Versuchshodens: hier fand sich nur eine periphere Zellreihe, deren dichte chromatinreiche Kerne noch nicht in Teilung begriffen waren. Dieser Zellage saßen lumenwärts 5—6 Reihen große Zellen auf, deren Kerne stark aufgelockert, scheinbar chromatinärmer schienen; dafür trat aber ihre Kernstruktur um so schöner hervor. Im schon regelmäßig ausgebildeten Lumen einiger Kanälchen konnten kleine, zentral und radiär angeordnete, längliche Kerne gefunden werden, die in einem äußerst schmalen und schwach gefärbten Protoplasmahof lagen. Man hat in ihnen offenbar letzte Stufen der Spermiogenese vor sich, wenn nicht schon fertige Spermatozoen.

Weiter fanden sich zahlreiche Symplasmen in den weiten Lichtungen einiger Kanälchen.

Am Zwischengewebe ließen sich keine Zeichen einer Einwirkung erkennen.

Das Implantat war reizlos eingeheilt.

Auch dieser Versuch brachte die Keimdrüsen des Versuchstieres in ihrer Entwicklung über den altersgemäßen Stand hinaus. Im Gegensatz zum Tier 1 konnte bei Tier 2 die Spermiogenese bis zur Reife beobachtet werden.

Versuch VIa

Kontrolltier 1,
Versuchstier 2.

Dem 20 Tage alten Versuchstier wurde die Hypophyse eines nulliparen Weibchens implantiert. Kontroll- und Versuchstier stammten aus dem gleichen Wurf und wogen am 20. Lebenstag 6,0 bezw. 6,1 g. —

Nach Verlauf von 10 Tagen wurde der Versuch abgebrochen und die Tiere getötet. Tier 1 (K.T.) hatte ein Gewicht von 8,8 g, Tier 2 (V.T.) von 9,8 g erreicht, jedoch unterschieden sich die Tiere in ihrer Gesamtentwicklung nicht wesentlich.

Auch die Genitalien waren gleichförmig entwickelt; es wogen die Hoden vom Kontrolltier 51 mg, die Hoden des Versuchstieres 55 mg.

Histologie des Kontrollhodens: die Lumenbildung hat bereits ziemlich regelmäßig eingesetzt. Um diese Lichtungen herum sind große Spermatogonien geordnet mit ihren hellen, gelockerten, blasigen Kernen. Weiter nach außen hin und unter der Tunica propria fand man noch regelmäßig die indifferenten Hodenzellen, erkennbar an ihren kleinen, intensiv gefärbten Zellkernen. Spermatiden oder gar Spermien wurden nicht beobachtet.

Derartige Zellformen waren auch in den Hoden des Versuchstieres nicht ausgebildet! Hier erschienen die Kanälchenlumina voll gepfropft mit sich teilenden Spermatogonien; auch in den Randzonen waren lebhafte Kernteilungen im Gang. Nirgends aber hatte die Entwicklung die Endstadien der Spermiogenese erreichen können.

Das Zwischengewebe war auch hier wieder völlig unbeteiligt geblieben.

Dieser Versuch hatte kein so bestechendes Ergebnis wie der Versuch VI, der unter ganz entsprechenden Bedingungen nur mit männlicher Hypophyse angestellt worden war. Dieser unterschiedliche Ausgang lag doch wohl in der Art des transplantierten Gewebes begründet! —

Beurteilung.

Schlüsse aus biologischen Versuchen zu ziehen, ist immer recht schwierig, zumal aus einem zahlenmäßig beschränkten Material.

Doch muß hierbei auf folgendes hingewiesen werden: Hinter dieser kleinen Zahl von Versuchstieren steht eine in Wirklichkeit viel größere Tierzahl, deren Haltung und Wartung beträchtliche Anforderungen stellt. Es mußten zur genauen Bestimmung des Geburtstermines die trächtigen Muttertiere in Glashäfen einzeln gesetzt werden; viele Würfe waren wieder unbrauchbar, weil nicht mindestens zwei oder drei Männchen darunter waren, oder aber die jungen Böcke gingen noch vor Beginn des Versuches zugrunde. — Zudem

kostete jedes Versuchstier einem Kaninchen das Leben, wodurch die Versuche sich recht kostspielig gestalteten. Ferner muß man sich bei der Auswertung der Ergebnisse stets die „große biologische Schwankungsbreite" vergegenwärtigen, welche sich bei kleinerem Versuchsmaterial noch viel eher störend bemerkbar macht und zu falschen Schlüssen verleiten kann.

Unter Beachtung dieses Gesichtspunktes muß aber doch auffallen, daß nach Einpflanzung männlicher Hypophyse fast in allen Fällen eine Häufung der Mitosen und deutlich beschleunigte Entwicklung im altersmäßig noch infantilen Hoden beobachtet werden konnte, und daß diese in den Fällen, in denen weibliche Drüse übertragen wurde, bei weitem nicht in dem Maße, ja überhaupt nicht, in Erscheinung trat.

Diese Förderung der Spermiogenese bis zur Ausbildung von Spermatozoen war besonders deutlich bei nicht zu jugendlichen Tieren, die in der 2. Hälfte der ersten Altersperiode operiert wurden und dem Beginn der physiologischen Pubertät schon näher waren.

In solchen Hoden waren nach beendetem Versuch — am Beginn der 2. Entwicklungsperiode — als ständiger Befund Spermiden und Spermien zu finden. — Jüngere Tiere, die z. B. mit 12 Tagen operiert waren, boten keine derart weit fortgeschrittene Hodenentwicklung; es liegt die Vermutung nahe, daß die noch so jugendliche Keimdrüse nicht auf den Reiz des Implantates spezifisch — also mit Steigerung der Spermiogenese — antworten kann. Damit wäre eine Beobachtung von *Smith* und *Engle* (1934) bestätigt, wonach das Alter entscheidend ist für den Erfolg einer solchen Behandlung.

Die Befunde bei den mit weiblicher Hypophyse behandelten Tiere schließen eigentlich den Beweisring für die größere Affinität der männlichen Hypophyse und ihrer Hormonproduktion zum männlichen Sexualtrakt. — Denn alle diese Hoden zeigten im Vergleich zu den entsprechenden Versuchen mit männlicher Hypophysensubstanz und teilweise auch im Vergleich zu den Kontrollen einen Rückstand ihrer Keimdrüsenentwicklung.

Es wäre somit gelungen, mit einem kleinen Versuchsmaterial die Hypothese *H. O. Neumanns* zu stützen. Es konnte — bei Beachtung der Umstände — gelingen, die Hodenentwicklung bei der infantilen weißen Maus durch Implantation männlicher Hypophysensubstanz vom Kaninchen beschleunigt zur Reifung zu bringen, wie es die histologischen Befunde zeigten. Damit wurde ein Ergebnis erzielt, das mit dem von *Aschheim* und *Zondek* aufgestellten Satz vom „allgemeinen, geschlechtsunspezifischen Sexualhormon,... dem übergeordneten... Sexualmotor.." nicht in Uebereinstimmung gebracht werden konnte.

Dieses Ergebnis ist jedoch keineswegs völlig neu. Die Durchsicht der Literatur ergibt allerdings nur wenige Arbeiten, die — meist

ausgehend von anderen Gesichtspunkten — ein gleiches Resultat gewonnen hatten.

Erstmalig wies *Schokaert* 1930/31 darauf hin, daß es ihm gelungen war, mit Ochsenhypophysen die Hodenentwicklung junger Enteriche so voran zu treiben, daß bei den 50 Tage alten Tieren bereits Spermatozoen wohl ausgebildet waren.

Dann betonte *Smith* (1933) die gesteigerte Wirkung der Kaninchenbock-Hypophyse gegenüber der geringeren des nulliparen Weibchen. Gleichfalls im Jahre 1933 machte *Yasumuto* die Mitteilung, daß er nach Implantationen von weiblichen Hirnanhanggewebe auf weibliche Versuchstiere weit stärkere Reaktionen am Genitaltrakt beobachtet hatte, als nach der Einpflanzung männlicher Drüsensubstanz.

Sollten nicht vielleicht auch die vielfachen widersprechenden Nachrichten der Literatur über Versuche mit Drüsenextrakten ihren Schlüssel darin haben, daß bei den jeweils extrahierten Organmengen wechselnde Mengen männlicher und weiblicher Hypophysen gemischt waren, so wechselnde Mengen „männlichen" und „weiblichen" Hormones im Extrakt enthalten waren und mit diesen Extrakten je nach dem Mischungsverhältnis bald ein „positives", bald ein „negatives" Resultat, sicher jedesmal aber ein wechselndes, erreicht wurde? — —

V. Zusammenfassung

Zum obigen Thema wurde die einschlägige Literatur bearbeitet.

Durch eigene Versuche wurde die Wirkung der implantierten männlichen und weiblichen Hypophyse auf die infantile männliche Keimdrüse zu klären versucht und dabei festgestellt:

1. daß die männliche Hypophyse bei vorliegender Versuchsanordnung ungleich wirksamer erscheint, die Entwicklung des infantilen Hodens zu beschleunigen,
2. daß diese Wirkung nach Einpflanzung von weiblichen Hypophysen nicht beobachtet werden konnte.

Die gewonnenen Versuchsergebnisse sind geeignet, die Arbeitshypothese *H. O. Neumanns* zu stützen; sie gewinnt durch die in der Arbeit niedergelegten Beobachtungen neben Hinweisen aus der Literatur an Wahrscheinlichkeit.

Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. med. E. Kehrer danke ich für die Uebernahme des Korreferates. Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. med. H. O. Neumann für die Ueberlassung des Themas, die Uebernahme des Referates, seine stete freundliche Unterstützung und Anregung bei den Versuchen und der Anfertigung der Arbeit.

Tabelle zur Anordnung der Versuche

Vers.-Nr.	Tier-Nr.	Alter bei Versuchsbeginn	Gewicht	Versuchsdauer	Gewicht des Kaninchen	Gewicht des Implantates	Gewicht d. Tiere bei Vers.-E.	Gewicht der Hoden
I	K. T. 1 V. T. 2 V. T. 3	19 Tage	nicht festgestellt	8 Tage	nicht festgestellt	–	–	–
II	K. T. 1	12 Tage	4,8 g	13 Tage	–	–	9,5 g	32 mg
	V. T. 2		4,6 g		2,4 kg	17 mg	9,5 g	30 mg
	V. T. 3		4,8 g		2,6 kg	16 mg	9,7 g	32 mg
II a	K. T. 1	12 Tage	6,0 g	12 Tage	—	–	7,8 g	64 mg
	V. T. 2		6,1 g		3,25 kg weibl.	25 mg	7,5 g	48 mg
II b	K. T. 1	13 Tage	6,3 g	11 Tage	–	—	9,5 g	68 mg
	V. T. 2		6,35 g		2,8 kg weibl	22 mg	10,7 g	80 mg
III	K. T. 1	16 Tage	6,5 g	12 Tage	--	–	14,2 g	75 mg
	V. T. 2		6,3 g		3,15 kg	18 mg	11,3 g	55 mg
	V. T. 3		6,5 g		3,3 kg	22 mg	13,6 g	70 mg
III a	K. T. 1	15 Tage	6,1 g	11 Tage	—	—	7,9 g	48 mg
	V. T. 2		6,3 g		2,35 kg weibl.	15 mg	7,0 g	50 mg
IV	K. T. 1	17 Tage	5,0 g	15 Tage	–	–	12,9 g	41 mg
	V. T. 2		5,25 g		2,34 kg	16 mg	13,1 g	59 mg
V	K. T. 1	19 Tage	5,3 g	10 Tage	—	–	9,6 g	40,1 mg
	V. T. 2		5,75 g		2,7 kg	18 mg	10,5 g	59,2 mg
	V. T. 3		5,5 g	†	2,4 kg	19 mg	—	—
VI	K. T. 1	20 Tage	5,2 g	10 Tage	–	–	6,7 g	28,2 mg
	V. T. 2		5,1 g		2,58 kg	15 mg	7,8 g	38,3 mg
	V. T. 3		5,2 g	†	2,65 kg	19 mg	–	—
VI a	K. T. 1	20 Tage	6,0 g	10 Tage	—	—	8,8 g	51 mg
	V. T. 2		6,1 g		2,7 kg weibl.	20 mg	9,8 g	55 mg

Literaturverzeichnis

Abderhalden: Einige Gedanken zum Problem der Hormon- und Vitaminwirkung und der Beziehung beider zueinander. Med. Klin. 1933, 161.

Aberle: Beziehungen zwischen Vitamin A und gonadotropem Hormon. Amer. J. Physiol. 106, 1933.

Aschheim und *Zondek:* Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Kli. Wo. 1927, 6.

Aschheim und *Zondek:* Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarium. Kli. Wo. 1927, 6.

Ascoli und *Legnani:* Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. M. M. W. 1912, 28.

Belawenetz: Ueber die Wirkung des Pituitrins auf das Wachstum und die Hoden weißer Ratten. Virch. Arch. 274, 1930.

Berblinger: Korrelationen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. Kli. Wo. 1932, 32.

Berblinger: Die Hypophysenkrankheiten. (Beitrag zu ihrer Funktion.) Med. Klin. 1933, 1.

Biedl: Ueber die Sexualhormone der Keimdrüse und des Hypophysenvorderlappens. Med. Klin. 1931, II.

Bock: Die Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf infantile männliche Mäuse. Inaug. Diss. Marburg 1931.

Bock, K. A.: Ueber die Aenderung der Wirkung des Ovarialhormons und des gonadotropen Anteils des Hypophysenvorderlappenhormons durch Störungen des Säure-Basengleichgewichts. Kli. Wo. 1935, 49.

Boeters: Prolanversuche an jungen männlichen Ratten. D. M. W. 1930, 33.

Boeters: Hypophysenvorderlappenhormon und männliche Keimdrüse. Virch. Arch. 280, 1.

Boeters: Hypophysenvorderlappenhormon und männliche Keimdrüse. Arch. Gyn. 144, 1931.

Borst, Döderlein und Gostimirovicz: Geschlechtsphysiologische Studien I, II, III. M. M. W. 1930/31.

Borst, Döderlein und *Gostimirovicz:* Ueber Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappenhormon (Prolan) und der männlichen Keimdrüse. D. M. W. 1930, 27.

Borst und *Costimirovicz:* Ueber die Wirkung des Prolan A auf das Genitale junger weißer Mäuse. Zbl. Gyn. 1932, 27.

Botschkareff: Ueber das Hormon des Hypophysenvorderlappen. Kli. Wo. 1929, 37.

Bourg: Un nouveau procedé d'application de la reaction d'Aschheim-Zondek. Rev. franc. Gynec. 1931, 26.

Brouha und Simmonet: Sur la mode d'action de certains extracts de lobe anterior d'hypophyse. C. r. Soc. Biol. franc. Paris 1928, 99 (Ber. 16).

Brouha et Simmonet: L'action de l'urine de femme gravide sur le trakt génital male. C. r. Soc. Biol. Paris 1929, 101 (Ber. 16).

Brouha et Simmonet: A propos du diagnostic biologique précoce de la grossesse. Gyn, et Obst. 1929, 20 (Ber. 17).

Brouha et Simmonet: Das Hypophysen-Genital-System: die endokrine Regulierung der Funktion der Genitaldrüsen. Ann. Med. 29 (Ber. 20).

Brouha et Simmonet: Nouveles recherches concernant l'action de l'urine de femme enceint sur le trakt génital mal. C. r. Soc. Biol. Paris 1930, 103.

Brouha: Le system hypophyse-génital. Rev. Belg. Sc. med. 1934, 6 (Ber. 28).

Collip, Selye, Thompson: Replacement of gonadotropic action of pituitary gonadotropic action in the hypophyse-ektomiced rats. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1933, 30 (Ber. 25).

Colombi: L'àzione del Prolan di Zondek sulle cellule interst. del testiculo. Arch. ital. Anat. 1931, 2 (Ber. 21).

Czyzak und Prochorow: Der Einfluß der Hypophysenvorderlappenhormone auf den Genitaltrakt der männlichen Maus. Zbl. Gyn. 1931, S. 1965.

Czyzak: Eine neue Schwangerschaftsprobe an männlichen Mäusen mittells Hormonkoncentrationen. Zbl. Gyn. 1932, 9.

Domm: Frühzeitige Entwicklung von Geschlechtsmerkmalen durch Homoiotransplantate beim Huhn. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29 (Ber. 22, S. 735).

Ehrhardt: Klinische und tierexperimentelle Studien über die Hormone des Hypophysenvorderlappen. Arch. Gyn. 1931, 148.

Engle: Differences elicited by treatment with urin from pregnant women and by freshly implanted ant. lobe. J. med. assoc. Amer. 1929, 93 (Ber. 16).

Engle: The reponse of the mal génital system to treatment with urine from pregnant women and from men. Anat. Rec. 1929, 43 (Ber. 17).

Engle: The effect of daily transplantations of the anterior lobe from gonadectomiced rats on immat. test. anim. Amer. J. Physiol. 1929, 88.

Engle: Ueber Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüse und die Frage der sexuellen Frühreife. Endocrinology XV, 1931 (Ber. 26).

Engle: The action of extracts of the anterior pituitary and of pregnancy urine on the tests of immature rats and monkeys. Endocrinology XVI, 1932 (Ber. 24).

Evans und Simpson: Ueber die Beziehungen des Prolan zu dem Hypophysenvorderlappen. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1931, 28 (Ber. 20).

Evans und Simpson: Hormones of the anterior hypophysis. Amer. J. Physiol. Bd. 98 1931 (Ber. 22).

Evans, Simpson und Austin: Nachweis und Vergleich von Prolan und prolanähnlichen Stoffen. J. exper. Med. 1933, 58. (Ber. 27).

Evans, Meyer und Simpson: Relation of Prolan to the anterior hypophyseal hormons. J. Physiol. 1932, 100.

Fellner: Beitrag zur Lehre von den männlichen Hormonen. Endokrinologie 1929, 5.

Fels: Die Wirkung des Schwangerenserum auf den männlichen Genitaltrakt. Zschr. Gyn. u. Gebh. 1931, 93.

Fluhmann: Comparative studies of gonadostimulating hormons. Endocrinology XVII, 1933 (Ber. 26).

De Fremery und Dorfmüller: Die Reaktion ganz junger Ratten auf gonadotrope Hormone aus Schwangerenharn. Act. brev. neerl. Physiol. 2, 1932.

Freud: Wirken die Sexualhormone direkt auf die sekundären Geschlechtsmerkmale oder nur durch die Hypophyse? Kli. Wo. 1932, I.

Fukushima: Ueber die Beeinflussung der männlichen Keimdrüse durch das Hypophysenvorderlappenhormon. Zbl. Gyn. 1933, 45.

Geiger: Ist eine Sterilisierung männlicher Tiere durch Verabfolgung von Hypophysenvorderlappenpräparaten möglich? Zbl. Gyn. 1934/35.

Geréb: Die Wirkung des Schwangeren-Urin auf juvenile männliche Keimdrüsen. Zschr. Gebh. 1931, 99.

Goldschmidt: cit. nach Grüber, s. u.

Großer und Wehefritz: Ueber Veränderungen der innersekretorischen Drüsen nach operativer Entfernung der Hypophyse bei der Ratte. Arch. Gyn. 158, 194.

Grüber: Ueber die Wirkung von Hypophysenvorderlappenhormon auf die männlichen Geschlechtsdrüsen. Inaug. Diss. Marburg 1935.

Hamburger: Studien über das gonadotrope Hormon der Hypophyse und des Choriongewebes. Acta path. scand. 1933, suppl. Bd. 17.

Hamburger: Untersuchungen über die gonadotropen Hormone bei der graviden Stute. Endokrinologie 1934, 5.

Haurowitz, Reiß, Balint: Hypophysenhormon aus Schwangerenharn. Hoppe-Seyler Zschr. 1933, 222 (Ber. 27).

Hermann: Die postfoetale Histogenese des Hodens der Maus bis zur Pupertät. Arch. mikrosk. Anat. 1884, 34.

Hofbauer: Vorsicht im Gebrauch von Hypophysenvorderlappenpräparaten. Zbl. Gyn. 1932.

Ignazio: Sull 'azione del Prolan di Zondek sul testiculo. Atti. soc. ital. urol. 1933, 189 (Ber. 25).

Jansen und Loeser: Die Wirksamkeit der Hypophysenvorderlappenhormone bei peroraler Darreichung. Schmiedeberg Arch. Bd. 159. 1931.

Joél und Constantin: cit. nach Fukushima. J. d'obstétr. et de gynécol. de Paris 1933, 1.

de Jongh: Hypophyse und männliche Geschlechtsorgane. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1930 (Ber. 20).

de Jongh und Laqueur: Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf die Genitalien bei senilen männlichen Tieren. Arch. neerl. Physiol. 1931, 16 (Ber. 28).

de Jongh und Laqueur: Die spontane und durch gonadotrope Hormone hervorgerufene Wiederherstellung des durch Menformon geschädigten Testikels. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1934 (Ber. 28).

de Jongh: Die Wirkung der Sexualhormone der Hypophyse auf männliche Tiere. Pflügers Arch. 1931, 226.

de Jongh und Kober: Aktivierung der Menformonwirkung bei weiblichen Tieren durch Hypophysenextrakte. Act neerl. Physiol. 1933, 3.

Jores: Aenderungen des Hormongehaltes der Hypophyse mit dem Wechsel von Licht und Dunkel. Kli. Wo. 1935, 48.

Kraul: Beeinflussungen der Hypophysenvorderlappenfunktion durch hormonale Substanzen und deren praktische Bedeutung. Arch. Gyn. 148.

Kraus: Ueber die Verwendungsmöglichkeit infantiler männlicher Mäuse für die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Med. Klin. 1930, 40.

Kraus: Zur Wirkungsweise des Prolan. Arch. Gyn. 145, 1931.

Kraus: Beziehungen zwischen dem Hypophysenvorderlappen und den Zwischenzellen des Hodens (Auf Grund von Prolanversuchen an Maus und Ratte). Verhdl. 2. intern. Kongr. Sex.-forsch. 1931.

Kraus: Weitere Erfahrungen mit der Samenblasenreaktion zur Erkennung der Schwangerschaft aus dem Harn. M. M. W. 1932, S. 216.

Kunichige Takaichi: Studien über das sogenannte Hypophysenvorderlappenhormon I, II. Okay. Igakkai. Z. 1931. (Ber. 21).

Leonard: Quantitative difference in a rabbit ovulating dose of prolan and anterior pituitary extract. Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 1932, 29 (Ber. 22).

Leonard: Difference between human anterior pituitary extract and prolan. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1933, 30 (Ber. 26).

Loeb: Effects of differents anterior pituitary and human prégnancy urine on rats sexual organs. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1933, 30 (Ber. 26).

Lucarelli: Morphologische Veränderungen bei normalen und kastrierten Tieren nach Behandlung mit Hypophysenvorderlappenhormon. Biochem. e. Ther. spec. 19. (Ber. 23).

Lucarelli: Wirkung des Sexualhormons der Hypophyse nach Unterbindung der Samenleiter. Spirimental 1933, 87 (Ber. 24).

Möller-Christensen: Einige Versuche mit Entfernung der Hypophyse bei geschlechtsreifen Ratten. Nord. med. Tidschr. 1933 (Ber. 26).

Moore und Price: Some effects of fresh pituitary homo-implants and gonado-stimulating substance from human prégnancy urine on the reproductive tract of the male rat. Amer. J. Physiol. 1931, 99 (Ber. 22).

Morozumi: Studien über das Hypophysenvorderlappenhormon. Trans. jap. path. Soc. 1932, 22 (Ber. 22).

Neumann, H. O.: Hypophysenvorderlappenhormon Prolan und seine Beziehungen zur männlichen Keimdrüse. Zbl. Gyn. 1931, 25.

Neumann, H. O. und Fr. Petér: Hypophysenvorderlappenhormon, Prolan und Prolan A in ihrer Beeinflussung der männlichen Genitalorgane, besonders der Hoden. Zbl. Gyn. 1931, 36.

Neumann, H. O.: Die Beeinflussung der Geschlechtsfunktion junger männlicher Tiere durch Prolan. Zbl. Gyn. 1932, 1.

Neumann, H. O.: Hypophysenvorderlappen und männliche Keimdrüse. Med. Klin. 1934, 21.

Novak: Beziehungen zwischen Hypophyse und Genitale. Med. Klin. 1929, 44.

Pesenecker: Ist eine Sterilisierung männlicher Tiere durch Hypophysenvorderlappenwirkstoffe möglich? — Inaug. Diss. Marburg 1933.

Rabinovicz: Die Hormone des Hirnanhanges und ihre Reaktion auf Männchen. Ginek. polsk. 1933, 12 (Ber. 26).

Reiß, Selye, Balint: Beeinflussung des männlichen Genitalsystems durch den lutëinisierenden Wirkstoff des Hypophysenvorderlappens. Endocrinology 1931, 9 (Ber. 21).

Reiß: Die Wirkung des Hypophysen-Sexualhormons und ihre energetischen Grundlagen. Med. Klin. 1932, II.

Reiß: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Berlin 1934.

Riddle: Die Rolle des Vorderlappens der Hypophyse in der Beschleunigung der sexuellen Reife bei der Ringeltaube. Amer. J. Physiol. 87 (Ber. 15).

Riddle, Bates und Dykshorn: Effect of prolonged administration of the ant. pit. like hormon. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1933, 30.

Rusconi: Folgen der Hypophysenexstirpation. Riform. med. 1932.

Saller: Untersuchungen über das Wachstum bei Säugetieren. II. Das extrauterine Wachstum der männlichen Keimdrüse bei der weißen Hausmaus. Arch. Entw. mech. 1930, 131.

Sexton: Behandlung von sexuell-unterentwickelten Männern mit Hypophysenvorderlappensubstanzen. Endocrinology XVIII, 1934 (Ber. 27).

Siegmund und Mahnert: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung von infantilem und fetalem Hypophysenvorderlappenhormon auf infantile Keimdrüsen. M. M. W. 1928, 43.

Siegmund: Ueber den Einfluß des Hypophysenvorderlappens auf den Ablauf der Sexualfunktion. Zbl. Gyn. 1928, 19.

Smith: Die Störungen im Gefolge der Hypophysektomie und ihre Wiederherstellung. J. Amer. med. asoc. 1927, 88 (Ber. 12).

Smith und Engle: Induction of precocious sexual maturity in the mouse by daily pituitary homo-and hetero-transplants. Proc. soc. exper. Biol. a. Med. 1927, 24 (Ber. 13).

Smith and Engle: Experimental evidence regarding the rôle of the ant. pituitary on the development and regulation of the genital system. Amer. J. Anat. 1927, 40 (Ber. 16).

Smith, Severinghaus und Leonard: Die Wirkung der Kastration auf die geschlechtsstimulierende Fähigkeit und Struktur des Hypophysenvorderlappens. Anat. Rec. 1933, 57 (Ber. 26).

Smith and Engle: Gonad-stimulating hormones from the pituitary and from human urine. J. pediatr. 1934, 5 (Ber. 26).

Steinach und Khun: Die entwicklungsmechanische Bedeutung der Hypophyse als Aktivator der Keimdrüseninkretion. Med. Klin. 1928, 14.

Stieve: Der Einfluß hoher Außentemperaturen auf die Keimdrüsen der Hausmaus. Anat. Anzeiger 57, Erg. Heft.

Stricker: Ueber einen neuen Hypophysenvorderlappenhormon-Test. Arch. Gyn. 1931, 144.

Szegö: Bericht über auf genitaler Hypofunktion und Azoospermie des Mannes beruhender Sterilität. Orv. Hetil. 1931, I (Ber. 20).

Schapiro: Wirkung des Hypophysenvorderlappenhormons auf den unentwickelten Geschlechtsapparat des Mannes. Verhdlg. Weltliga f. Sex. Reform IV. Wien (Ber. 20).

Schokaert: Unterschiede zwischen gonadotropem Hormon aus Hypophysenvorderlappen und Schwangerenurin, untersucht an männlichen Säugern und Vögeln. Amer. J. Physiol. 105 (Ber. 20).

Schokaert: Enlargement and hyperplasia of the thyreoid in the young duck from the injektion of ant. pituitary. Amer. J. Anant. 49 (Ber. 23).

Schokaert und Siebke: Gehalt des menschlichen Hypophysenvorderlappens an gonadotropem Hormon. Zbl. Gyn. 1933, 47.

Schokaert: Sulla non identita del prolan e dell' ormone gonadotropo dell' ipofisi anteriore. Monit. Endocrinol. 1934, 2 (Ber. 29).

Schulcz: Experimentelle Untersuchungen über künstliche sexuelle Frühreife. Arch Gyn. 152.

Schultze-Rhonhof: Untersuchungen über den gonadotropen Wirkstoff des Hypophysenvorderlappens. Zbl. Gyn. 1933, 50.

Tsunoda: Veränderungen der endokrinen Organe bei der Einspritzung von Emulsion bzw. der Implantation des Hypophysenvorderlappens, sowie bei der Pelanin oder Ovarialhormoneinspritzung. Transact, Soc. Path. jap. 1934, 24 (Ber. 24).

Veil: Klinik der Hypophysenkrankheiten. M. M. W. 1933, 1.

Voß und Loewe: Geschlechsprägende Wirkungen des Hypophysenvorderlappens. Pflügers Archiv 1928, 218.

Vozza: Ueber die Herkunft der sog. Hypophysenvorderlappenhormone in der Gravidität. Zschr. Geb. Gyn. C II, 3.

Watrin: Die verschiedenen Teste für die Wirkung des Hypophysenhormons. C. r. Soc. Biol. Paris 102 (Ber. 18).

Yasumuto: Biologische Funktionsprüfung des Hypophysenvorderlappens mit Implantationsversuchen. Mittlg. jap. Ges. Gebh. Gyn. 1933, 28 (Ber. 25).

Zavadovsky: Beiträge zur vergleichenden Physiologie des Hypophysenvorderlappenhormons. Med. biol. Zg. Moskau 1930, 6 (Ber. 20).

Zondek: Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Kli. Wo. 1928, 18.

Zondek: Ueber die Hormone des Hypophysenvorderlappens, I. II, Kli.. Wo. 1930, 6. 9. 15.

Zondek: Prolan in der Hypophyse. Kli. Wo. 1933.

Zondek: Zur hormonalen Regulierung der Ovarialfunktion. Wien. med. Wschr. 1934, 1.

Lebenslauf

Ich, Erich Weishaar, bin am 18. April 1910 als Sohn des Lehrers Georg Weishaar und seiner Ehefrau Eva, geborenen Mangold, in Bergshausen, Landkreis Kassel, geboren.

Nach vierjährigem Besuch der dortigen Volksschule trat ich Ostern 1920 in das staatliche Friedrichs-Gymnasium in Kassel ein und bestand dort im Februar 1929 die Reifeprüfung.

Die vorklinischen Semester studierte ich in Freiburg i. B., Königsberg i. Pr. und Kiel, wo ich nach dem Sommersemester 1931 das ärztliche Vorexamen ablegte. — Während der beiden ersten klinischen Semester besuchte ich die Universität Graz und kam dann nach Marburg. Hier bestand ich im Januar 1935 die ärztliche Staatsprüfung.

Meine Lehrer waren:

in Freiburg i. B.: Böker, Diepgen, Henkel, Mie, v. Möllendorff, Oltmanns, Spemann, Staudinger;

in Königsberg i. Pr.: Alverdes, Berg, Heiß, Paneth, Weiß;

in Kiel: Aichel, Benninghoff, Dabelow, Goerttler, Höber, Mond, Netter, Spanner, Tischler, Reuß;

in Graz: Berger, Beitzke, Knauer, Knaus, Prausnitz, Salzmann;

in Marburg/L.: Baur, Boeminghaus, Brock, Eimer, Enke, Freudenberg, Göppert, Grüter, Hildebrandt, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretzschmer, Loebell, Mauz, Naujoks, H. O. Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé, Wiedhopf.